

**REAKTIONEN VON SULFAMID
MIT 1,2-DICARBALDEHYDEN:
ANELLIERTE DITHIATETRAZOCINE
UND THIATRIAZINOINDOLIZINE
DARSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN
ZUR BILDUNGSWEISE**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IM
FACHBEREICH PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
ECKHARD KRÖGER
AUS ISENSTEDT

BERLIN 1984

REAKTIONEN VON SULFAMID MIT 1,2-DICARBALDEHYDEN:
ANELLIERTE DITHIATETRAZOCINE UND THIATRIAZINOINDOLIZINE

DARSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGEN ZUR BILDUNGSWEISE

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IM
FACHBEREICH PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
ECKHARD KRÖGER

AUS ISENSTEDT

BERLIN 1984

1. Gutachter: Priv.Doz. Dr. J. Dusemund

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Mai 1984

The International Bureau of Statistics and the United Nations Statistical Commission

Report of the Committee of Experts on the Statistical System of the United Nations

As presented to the Committee of Experts on the Statistical System of the United Nations

For the Committee of Experts on the Statistical System of the United Nations

für Ruth

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung
von

Herrn Priv.Do. Dr. Jürgen D u s e m u n d

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
angefertigt.

Für die großzügige Unterstützung und stete Gesprächsbereit-
schaft danke ich Herrn Dr. Dusemund besonders herzlich.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1	Einleitung	1
2	Problemstellung	6
THEORETISCHER TEIL		
3	Umsetzungen von ortho-Dicarbaldehyden mit Sulfamid	7
3.1	Naphthalin-2,3-dicarbaldehyd (25)	8
3.2	1,3-Benzo[d]dioxolo-5,6-dicarbaldehyd (26)	21
3.3	3,4,5-Trimethoxy-phthalaldehyd (27)	29
3.4	1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3,4-dicarbaldehyd (28)	32
3.5	4-[(Dimethylamino)methylen]-2,5-cycloheptadien-1,2-dicarbaldehyd (29)	33
4	Untersuchungen zur Bildung von Thiatriazinoindolizinen	34
4.1	Versuche zur Isolierung von Zwischenstufen bei der Reaktion des Phthalaldehyds (22) mit Sulfamid (1a)	35
4.2	Umsetzung des Phthalaldehyds (22) mit einem Sulfamidüberschuß	36
4.3	Disproportionierung von Phthalaldehyd (22) in Methyatlösung	38
4.4	Reaktion von Phthalaldehyd (22) mit Ammoniak	42
4.5	Umsetzungen von Phthalimidin (68) mit Phthalaldehyd (22)	43
5	Eigenschaften und Reaktionen der N-Acylpseudobase 73a	53
6	Acyliminiumsalze: Eigenschaften und Reaktionen	60
7	Ein mit 73a isomeres Carbinolamid	66

8	5-Oxo-isoindolo[2,1-b]isochinoliniumbromide - in der Literatur als Isochinolinyl-benzoesäurebromide beschrieben	69
9	Zur Reaktion des Acyliminiumsalzes 109a mit Nucleophilen	77
	ZUSAMMENFASSUNG	82
	EXPERIMENTELLER TEIL	85
	LITERATURVERZEICHNIS	131

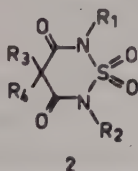
1. E I N L E I T U N G

1828 gelang es *Wöhler*¹⁾ Ammoniumcyanat durch Erhitzen in Harnstoff zu überführen, was er als "das erste Beispiel der künstlichen Erzeugung eines organischen, d.h. animalischen Stoffes aus unorganischen Stoffen" beschrieb. Seitdem hat Harnstoff - das Diamid der Kohlensäure - in der organischen Chemie als Synthesebaustein große Bedeutung erlangt und ist partieller Bestandteil vieler Arzneistoffe.

Sulfamid - $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ (1a)* - , das Diamid der Schwefelsäure, ist in nicht-klassischer Auslegung des Begriffs ein Isoster des Harnstoffs, fand jedoch als Syntheton bisher wenig Beachtung. Erst seit etwa 15 Jahren werden Eigenschaften und Reaktionsverhalten dieses Bausteins näher untersucht.

1.1. Pharmazeutisches Interesse verdient der bioisostere Austausch²⁾ einer Carbonyl- durch eine Sulfonylgruppe in Wirkstoffen mit Ureidostruktur.

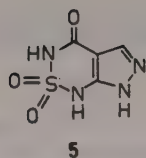
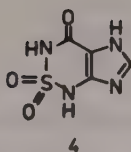
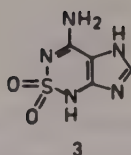
Bei Barbituraten führt beispielsweise der Austausch der Harnstoff-carbonylgruppe durch SO_2 zu antipyretisch und analgetisch wirkenden Substanzen^{3,4)}. Über sedativ-hypnotische und(oder) antiepileptische Wirkung von 2 liegen keine Literaturangaben vor.



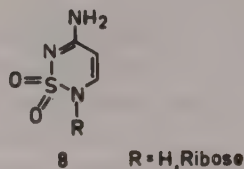
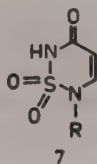
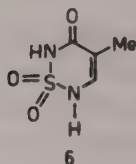
$\text{R}_{1,2}$ = Alkyl
 $\text{R}_{3,4}$ = H, Alkyl

Mit einem Wirkungsverlust ist der bioisostere Austausch an Purinen oder Pyrimidinen verbunden. So konnte für die "Thiapurine" 3,4 und das Isomer 5 keine Affinität zur Xanthinoxidase nachgewiesen werden⁵⁻⁷⁾.

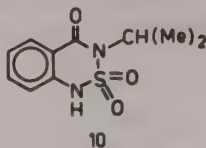
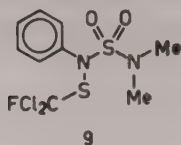
* Bei häufig erwähnten Verbindungen wird die Nummerierung bewußt nicht immer angegeben, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten.



Die Isosteren der Pyrimidin-nucleoside Uridin, Cytidin **7** und **8** wurden synthetisiert⁸⁻¹⁰⁾. Nach Untersuchungen von *Vorbrüggen* und Mitarbeitern¹⁰⁾ zeigten die Substanzen "in keinem der biologischen Tests eine biologische Wirkung".



Anwendung findet das Prinzip der Bioisosterie auch im Bereich der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, um Harnstoffderivate und Uracile abzuwandeln. Unter den zahlreichen patentierten Sulfamidderivaten¹¹⁾ erlangten das Fungizid >Dichloflu-anid< (**9**) (Euparen®)¹²⁾ und das Herbizid >Bentazon< (**10**) (Basagran®, Thianon®)^{13,14)} die größte Bedeutung.



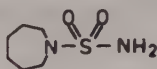
Das Auftreten von Wirkungsverlust bzw. Wirkungsabwandlung nach bioisosterem Austausch steht wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit der Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Moleküle. So liegt im Gegensatz zu den carbonylanalogen Verbindungen, die eine nahezu planare Konformation besitzen, bei den kristallographisch untersuchten Verbindungen **8**¹⁰⁾ und **10**¹⁵⁾ das

Schwefelatom um ~ 0.5 Å außerhalb der Ringebene, so daß eines der zugehörigen Sauerstoffatome in der Ringebene liegt, während die Bindung zum anderen fast einen rechten Winkel mit dieser Ebene bildet. Wahrscheinlich ist auch die Erhöhung der Acidität von Bedeutung.

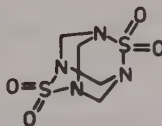
Eine sichere Beurteilung des bioisosteren CO/SO₂-Austausches an Wirkstoffen mit partieller Harnstoffstruktur ist bisher anhand der geringen Anzahl untersuchter Substanzen, über die zudem wenige Daten vorliegen, nicht möglich.

1.2. Die Stoffliste führt das Analepticum >SaH 41-178< (11)¹⁶⁻¹⁸⁾.

Zentral erregende Wirkung hat auch das 1949 von Hecht und Henecka¹⁹⁾ dargestellte >Tetramin< (12). Es ist ein starkes Convulsivum mit einer fünfmal geringeren LD₅₀ als Strychnin²⁰⁻²³⁾ und wird als Referenzsubstanz bei der pharmakologischen Prüfung von Convulsiva verwendet²⁴⁻²⁶⁾.



11



12

1.3. Sulfamid wurde 1838 von Regnault²⁷⁾ in verunreinigter und 1903 von Ruff²⁸⁾ in reiner Form durch Reaktion von Ammoniak mit Sulfurylchlorid in geringen Ausbeuten erhalten. Traube²⁹⁾ berichtete 1923, daß Sulfamid in reiner Form und zufriedenstellender Ausbeute bei Verwendung von Sulfurylfluorid anstelle von Sulfurylchlorid zugänglich ist.

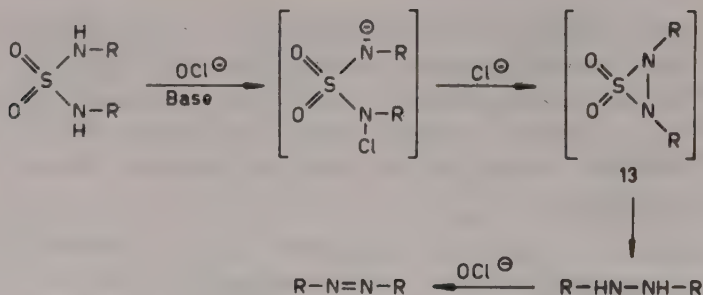
Sulfamid ist eine gut wasserlösliche, zweibasige Säure (pKs₁ = 10.4³⁰⁾, pKs₂ ist m.W. nicht bekannt*).

Oberhalb des Schmelzpunkts (Schmp. 93°C) tritt Umlagerung in lineare und cyclische Oligomere ein³¹⁾.

* pKs₁ wurde in Wasser bestimmt; N,N'-p-Toloyl-sulfamid hat pKs₁ = 10.5, pKs₂ = 15.4 (bestimmt in 60proz. (V/V) Ethanol/Wasser)³⁰⁾.

Zum besseren Verständnis der Chemie des Sulfamids möchte ich folgende Reaktionen vorstellen:

Durch Umamidierung mit verschiedenartig substituierten Aminen lassen sich mono- bzw. symmetrisch und unsymmetrisch disubstituierte Sulfamide gewinnen ^{32,33)}. Eine wichtige Methode zur Darstellung von Azoalkanen ist die Oxidation von N,N'-Dialkylsulfamiden mit Hypochloriten in Gegenwart einer Base ³⁴⁻³⁶⁾. Die Reaktion läuft über die Zwischenstufe eines Thiadiaziridins **13**, das bei Vorliegen von sperrigen Substituenten am Sulfamid isoliert werden kann ³⁷⁻⁴⁰⁾.



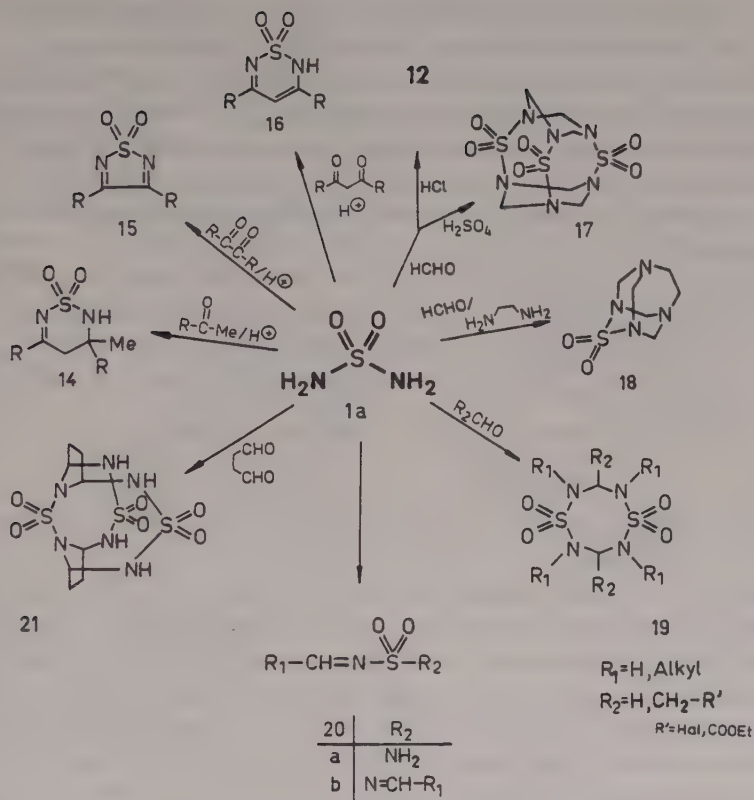
Mit Carbonylverbindungen reagiert Sulfamid nach dem Prinzip der α -Ureidoalkylierung ⁴¹⁾:

Mit Ketonen bildet es unter saurer Katalyse Dihydro-Thiadiazine **14** ⁴²⁾, mit Diketonen erhält man Thiadiazole **15** und Thiadiazine **16** ⁴³⁾.

Bei der Kondensation mit Aldehyden zeigt Sulfamid unterschiedliches Reaktionsverhalten. Einerseits werden starre, verbrückte Heterocyklen gebildet, andererseits entstehen Dithiatetrazocine und Alkylidenverbindungen.

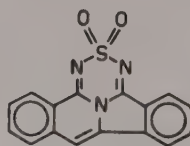
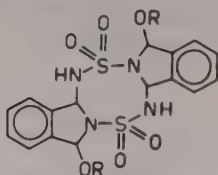
Die Umsetzung von Formaldehyd mit Sulfamid in ammoniakalischem Milieu führt zu hochpolymeren Verbindungen ³²⁾. In stark mineral-saurem Milieu ist die Reaktion steuerbar: Es entsteht entweder >Tetramin < (**12**) ¹⁹⁾ oder **17** ⁴⁴⁾.

Paquin ³²⁾ empfahl als Sulfamidnachweis die Umsetzung mit Formalde-



hyd und Ethylendiamin zum gut kristallisierenden Käfig **18**. Monosubstituierte Sulfamide bilden mit Formaldehyd⁴⁵⁾, ebenso wie Sulfamid und aktivierte Aldehyde⁴⁶⁻⁴⁹⁾, unter saurer Katalyse Perhydro-Dithiatetrazocine **19**. Für die 3,7-Dihalogenalkyl-substituierten Verbindungen des Typs **19** wurden bemerkenswerte antimikrobielle Eigenschaften gefunden⁵⁰⁾. Mono- und Dialkylidensulfamide **20** lassen sich z.B. aus Benzaldehyden^{29,47,51)} und Benzaniliden⁵²⁾ darstellen.

Reaktionen von Sulfamid mit Dialdehyden sind lediglich von Phthalaldehyd und Succindicarbaldehyd bekannt. Die Kondensation mit Succindicarbaldehyd liefert unter saurer Katalyse die verbrückte Verbindung **21**⁵³⁾, während bei der Umsetzung von Phthalaldehyd (**22**) mit Natriumsulfamid in Methanol abhängig von den Reaktionsbedingungen drei Produkte gebildet werden: bei Raumtemperatur das Dithiatetrazocin **23a**, in der Siedehitze neben **23b** das Thiatriazinoindolizin **24**⁵⁴⁾.



24

23	a	b
R	H	Me

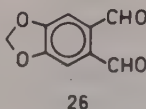
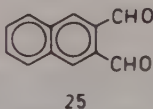
2. P R O B L E M S T E L L U N G

Mich interessierte, einerseits die ungewöhnliche Reaktion des Phthalaldehyds (**22**) mit Sulfamid (**1a**) hinsichtlich der Übertragbarkeit auf andere aromatische und heterocyclische ortho-Dicarbaldehyde zu untersuchen und andererseits zu klären, auf welchem Weg der Pentacyclus **24** gebildet wird.

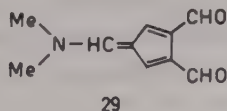
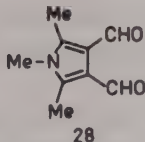
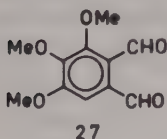
3. Umsetzungen von ortho-Dicarbaldehyden mit Sulfamiden

Die Synthesen von aromatischen und heterocyclischen ortho-Dicarbaldehyden verlaufen in geringen Ausbeuten, da es sich in der Regel um Mehrstufenreaktionen handelt und die Reinigung Schwierigkeiten bereitet.

Wichtige Darstellungsmethoden* sind die Verseifung von Bis-dibrommethylverbindungen mit Oxalat, die Oxidation von Diolen mit Selendioxyd sowie die Umsetzung von Bispyridiniumsalzen mit Nitronen und anschließender Hydrolyse nach *Kröhnke*. Eine weitere Variante besteht in der Formylierung von Aromaten und Heteroaromaten nach dem Verfahren von *Vilsmeier*.



Von literaturbekannten ortho-Dicarbaldehyden wurde der leicht zugängliche Aldehyd **25**^{55,56)} für orientierende Versuche ausgewählt. 1,3-Benzodioxolostrukturen sind häufig Bestandteil pharmakologisch wirksamer Naturstoffe (z.B. Berberin, Narcotin). Es schien sinnvoll, einen Aldehyd mit 1,3-Dioxolostruktur (**26**⁵⁷⁾) zu verwenden, da die erwarteten Indolizine pharmakologisches Interesse verdienen (z.B. Pumilotoxin B (Farbfrosch-Toxin)⁵⁸⁾, Cytostaticum Camptothecin⁵⁹⁾, >Butoprosin< (L 9394) bei Angina pectoris⁶⁰⁾).



Zur Klärung des Reaktionsverlaufs war es reizvoll, einen unsymme-

* Zur Synthese von Aldehyden siehe: J.FALBE, "Aldehyde" in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Band E 3, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1983

trisch substituierten Dicarbaldehyd wie **27**⁶¹⁾ in die Untersuchungen einzubeziehen. Weiterhin sollten das Reaktionsverhalten des Heterocyclus **28**⁶²⁾ und des nichtbenzoiden, carbocyclischen Aldehyds **29**⁶³⁾ gegenüber Sulfamid untersucht werden.

3.1. Naphthalin-2,3-dicarbaldehyd (25)

Unter den für die Umsetzung mit Phthalaldehyd^{54,64)} angegebenen Reaktionsbedingungen reagierte Naphthalin-2,3-dicarbaldehyd (**25**)⁵⁵⁾ mit Sulfamid (**1a**) entweder gar nicht oder zu schwer charakterisierbaren Gemischen.

Bei Durchführung der Reaktion in Wasser mit Natronlauge als Base erhielt ich auch nach Zugabe von Methanol kein Reaktionsprodukt, da sich **25** kaum löst.

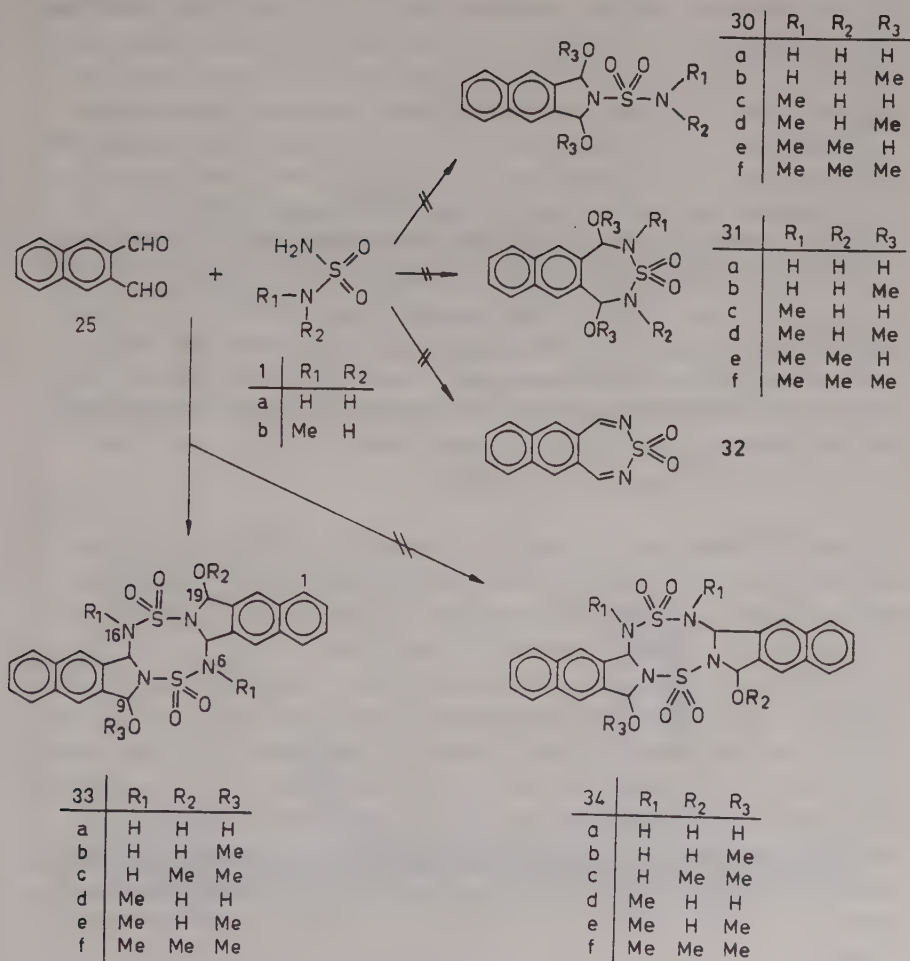
In absol. Methanol mit einem Äquivalent Natriummethylat lieferte die Umsetzung bei Raumtemperatur einen schleimigen, schwer abtrennbaren Niederschlag. Erst bei Einsatz von zwei Äquivalenten Natriummethylat und Eiskühlung erhielt ich ein Salzgemisch. Nach Ansäuern der wäßrigen Lösung des Salzes fiel ein Gemisch an, das aus drei Substanzen bestand.

Das Gemisch ist außerordentlich licht-, hitze- und säureempfindlich. Es löst sich in Natronlauge, aus der es mit verdünnter Essigsäure unverändert zurückerhalten wird; beim Ansäuern mit 6N-Salzsäure werden braune Zersetzungsprodukte gebildet, u.a. konnte dc **25** nachgewiesen werden.

In den üblichen Lösungsmitteln ist das Rohprodukt in der Kälte kaum löslich, während bereits bei gelindem Erwärmen Zersetzung eintritt. Die Reinigung durch Umkristallisation, Trennung aufgrund unterschiedlicher Löslichkeit oder SC gelang daher ebensowenig wie die Charakterisierung durch NMR-Spektroskopie.

Die Alkylierung des aus dem Reaktionsansatz erhaltenen Natrium-salzes mit Methyljodid ergab drei stabilere, lösliche und kristallisierbare Verbindungen: das Hauptprodukt **A** und geringe Mengen **B** und **C**.

Stukturaufklärung der Methylierungsprodukte



Mögliche Reaktionsprodukte der Umsetzung von **25** mit Sulfamid (**1a**) sind in Analogie zum Phthalaldehyd Dithiatetrazocine **33** und(oder) **34**. Als Dicarbonylverbindung sollte **25** außerdem sowohl Naphthothiadiazepine **31** und **32** als auch 2-Aminosulfonyl-benzo[f]isindoline **30** bilden können.

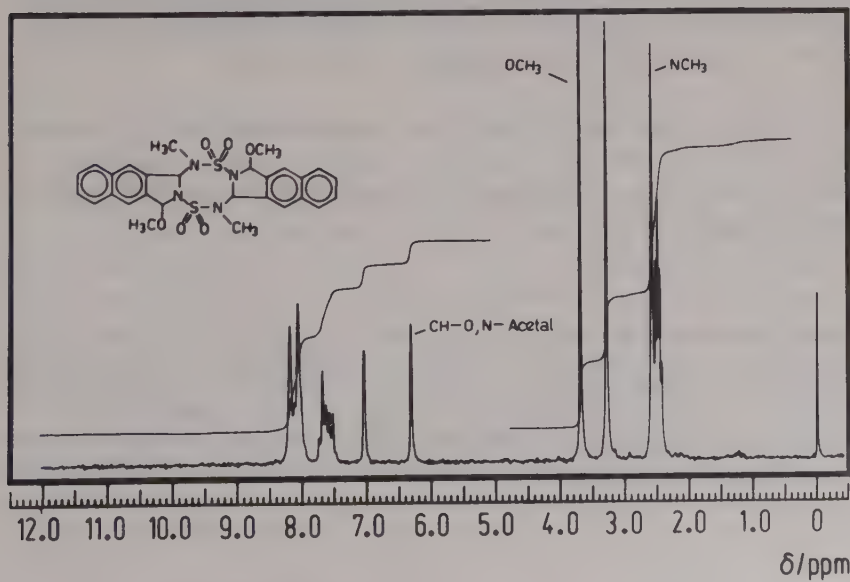
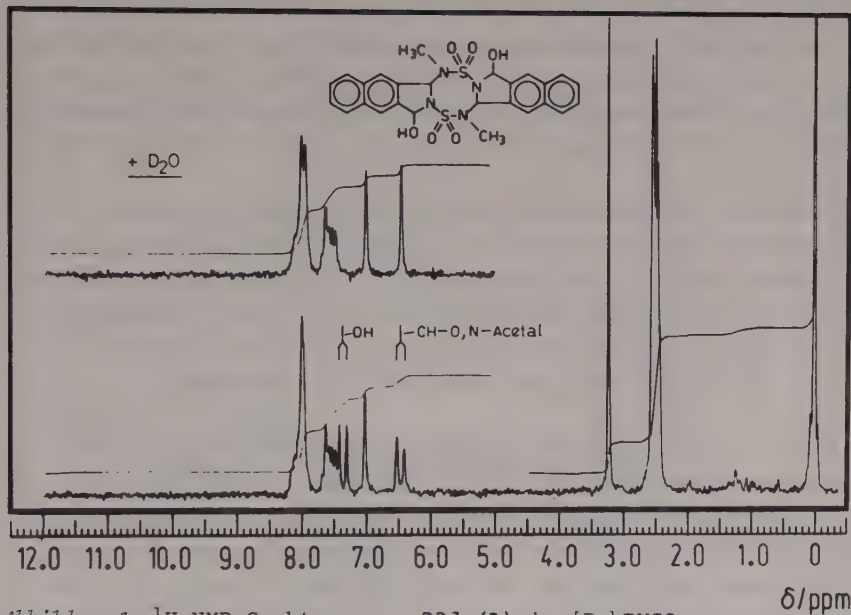
Im IR-Spektrum von **A** erscheint bei 3480 cm^{-1} eine intensive OH-Bande.

Genauere Hinweise auf die Struktur von **A** gibt das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.1). Es zeigt zwei Dubletts bei 6.5 ppm ($J=6.9\text{ Hz}$, s nach D_2O -Austausch) und 7.38 ppm ($J=6.9\text{ Hz}$, austauschbar), die zwei O,N-Amidacetalprotonen bzw. zwei OH-Protonen zugeordnet werden können. Außer zwei Multipletts bei 7.5-8.2 ppm für zwölf aromatische Protonen wird bei 7.05 ppm ein Singulett für zwei Amidaminalprotonen registriert. Das Signal für die N-Methylprotonen ist vom DMSO-Signal überlagert; bei Messung des Spektrums in $[\text{D}_5]$ Pyridin findet man ein Singulett für sechs Protonen bei 3.0 ppm.

Das Auftreten von Signalen unterschiedlicher chemischer Verschiebung für O,N-Acetal- und Aminalprotonen ist gut mit den Dithiatetrazocinen **33d** und **34d** vereinbar, jedoch nicht mit **30-32**. Weiterhin wäre im ^1H -NMR-Spektrum von **32** ein Aldiminprotonen-Singulett im Bereich 8-9 ppm zu erwarten. Gegen **30-32** spricht auch das Intensitätsverhältnis der Signale.

Die Entscheidung, ob es sich bei **A** um das Dithiatetrazocin **33d** oder **34d** handelt, konnte aufgrund des symmetrischen Aufbaus mit den zur Verfügung stehenden spektroskopischen Methoden nicht getroffen werden, gelang jedoch auf chemischem Wege.

Bei **33** ist jeweils nur ein Stickstoff eines Sulfamidmoleküls Bestandteil eines Benzo[f]isindolins, während bei **34** beide Stickstoffe eines Sulfamids an der Bildung beider Benzo[f]isindoline beteiligt sind. Reagiert nun Methylsulfamid (**1b**), unter Ausschluß einer Umamidierungsreaktion zu N,N'-Dimethylsulfamid und Sulfamid (**1a**), mit **25** zu einem Dithiatetrazocin, das mit dem Methylierungsprodukt **A** identisch ist, so ist Struktur **33d** für **A** belegt.



Aus Methylsulfamid* (1b) und 25 erhielt ich eine Substanz, die dc, IR- und NMR-spektroskopisch mit A identisch ist, der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. Da Methylsulfamid (1b), wie ein unabhängiges Experiment zeigte, unter den gewählten Reaktionsbedingungen unverändert bleibt, folgt daraus für A die Struktur 33d.

Das Protonenresonanzspektrum von B (Abb.2) zeigt gegenüber 33d charakteristische Veränderungen. Das Signal für die O,N-Amidacetalprotonen bei 6.3 ppm erscheint nicht wie bei 33d als Dublett, sondern als Singulett. Ein OH-Protonensignal fehlt, dafür wird bei 3.7 ppm ein Methoxyprotonensingulett der Intensität 6H registriert. Für B ist somit die Struktur 33f anzunehmen.

In Übereinstimmung mit der gemischt O,N-acetalischen Struktur 33e werden im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.3) von C das O,N-Amidacetalproton als Singulett und das O,N-Halbacetalproton als Dublett wiedergegeben. Die beiden Dubletts bei 6.48 ppm und 7.42 ppm für ein Halbaminalproton sowie ein OH-Proton stimmen hinsichtlich chemischer Verschiebung und Kopplungskonstante mit den entsprechenden Signalen im Spektrum von 33d überein. Die beiden Singuletts bei 6.3 ppm bzw. 3.7 ppm für ein O,N-Acetalproton und drei Methoxyprotonen erscheinen auch im Spektrum von 33f.

Das Massenspektrum von B liefert mit einem Signal bei m/z = 580 die für Struktur 33f berechnete Mol.-Masse; von A und C wurde weder im Massen- noch Felddesorptionsspektrum ein Molekülionenpeak erhalten.

* Das von Kirsanov und Zolotov⁶⁵⁾ beschriebene Verfahren zur Darstellung von Methylsulfamid (1b) konnte nicht reproduziert werden. Es wurde m.W. bisher auch von keiner anderen Arbeitsgruppe angewandt. Die Umsetzung von Amidosulfonsäurechlorid mit Methylamin nach Graf⁶⁶⁾ liefert Methylsulfamid (1b) nur in unbedeutenden Mengen; jedoch es kann es nach Weiß und Schulze⁶⁷⁾ aus Methylamidosulfonsäurechlorid und Ammoniak dargestellt werden. Diese Arbeit ist in C.A. nicht unter Methylsulfamid registriert.

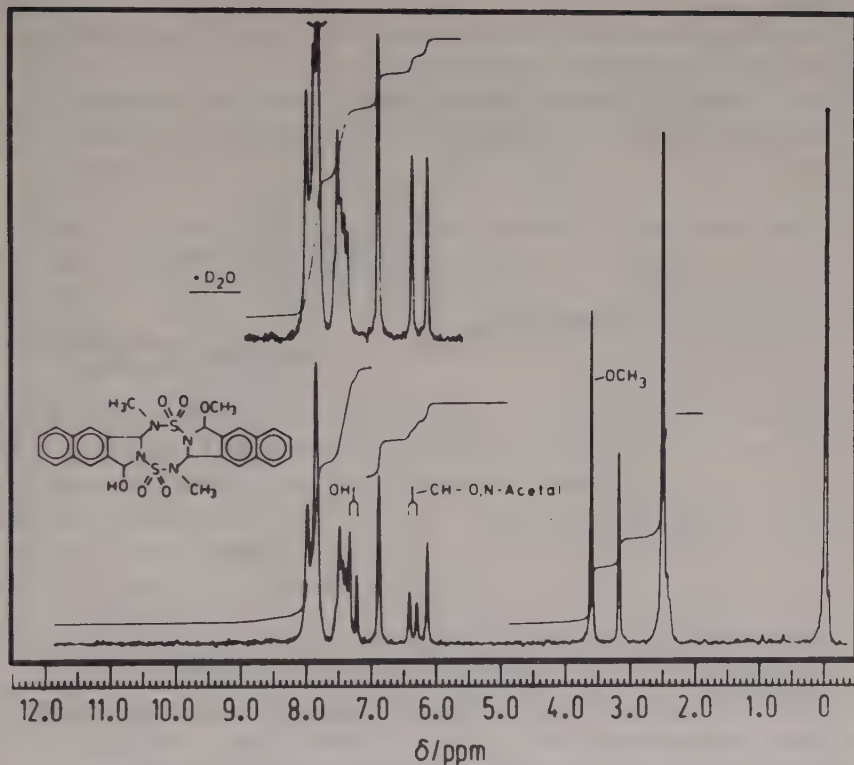


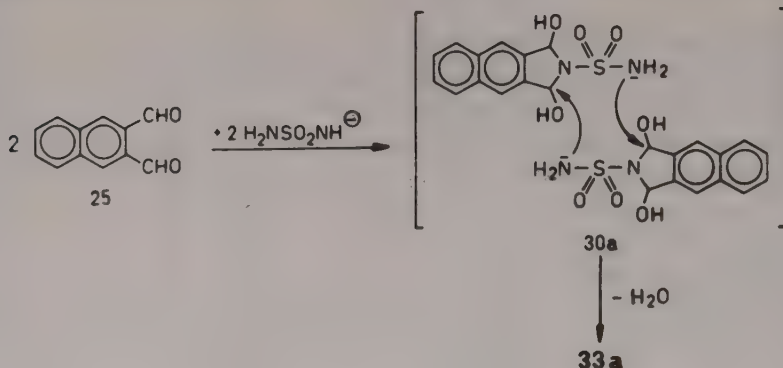
Abbildung 3: ^1H -NMR-Spektrum von 33e (C) in $[\text{D}_6]$ DMSO

Die aufgrund der ähnlichen IR- und ^1H -NMR-Spektren naheliegende Vermutung, daß A und B eine identische Grundstruktur besitzen, konnte auf chemischem Wege durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine methanolische Suspension von A (33d), wobei B (33f) entsteht, bestätigt werden (identische IR- und NMR-Spektren, keine Mischschmelzpunktsdepression).

Für die durch Protonierung des Salzgemisches erhaltenen Substanzen sind damit rückschließend die Strukturen 33a-c anzunehmen.

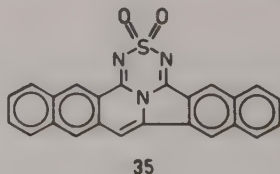
Für die Reaktion von **25** mit Natriumsulfamid zu Dithiatetrazocinen **33** bietet sich folgender Mechanismus an:

In einer kinetisch kontrollierten Reaktion wird die Zwischenstufe **30a** gebildet, die zum thermodynamisch stabileren **33a** dimerisiert.



In der Siedehitze lieferte die Reaktion von **25** mit Sulfamid (**1a**) bereits nach 15 min in guten Ausbeuten eine geringfügig verunreinigte Verbindung, deren Charakterisierung aufgrund der Thermolabilität und geringen Löslichkeit in NMR-üblichen Solventien ebenfalls nicht gelang. Indirekt wurde sie durch Methylierung ihres Natriumsalzes zu **33f** als **33c** charakterisiert.

Aus dem nach Absaugen von **33c** verbleibenden Filtrat isolierte ich nach dreitägigem Erhitzen das Thiatriazinoindolizin **35**.



Das IR-Spektrum der gelben Verbindung zeigt keine NH- und OH-Banden. Die Sulfonylgruppe absorbiert bei 1160 und 1320 cm^{-1} . Charak-

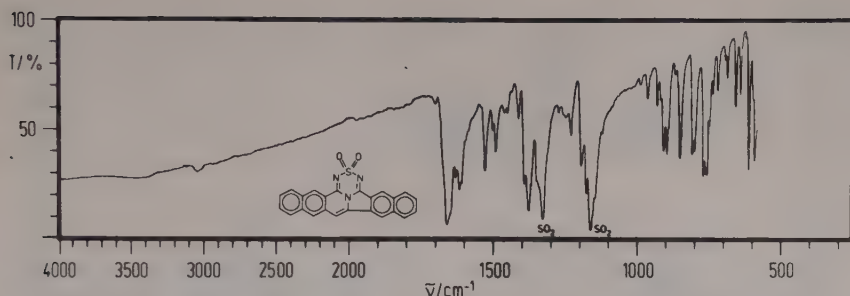


Abbildung 4: IR-Spektrum von **35** in KBr

teristisch ist die intensive Bande bei 1660 cm^{-1} , die auch beim entsprechenden Phthalaldehydkondensationsprodukt **24** erscheint ⁵⁴⁾. Sie kann der Enamidinstruktur zugeordnet werden.

Das Massenspektrum (Abb. 5) enthält neben dem Mol.-Peak bei $m/z = 407$ für $M^+ - \text{SO}_2$ den Basispeak bei $m/z = 343$, der auf eine Bisylidensulfamidstruktur hinweist ⁵⁴⁾.

35 löst sich unter Violettfärbung in konz. Schwefelsäure, aus der es nach Verdünnen mit Wasser unverändert zurückerhalten wird. Das Protonenresonanzspektrum in D_2SO_4 liefert keine detaillierten Informationen. Es zeigt lediglich ein Multiplett bei 7.6-9.5 ppm.

Wird **33c** nicht vorzeitig vom Ansatz abgetrennt, so läßt sich die Ausbeute an **35** nicht wesentlich erhöhen. **35** kann auch nach Erhitzen des beim eisgekühlten Ansatz verbleibenden Filtrats in geringen Mengen isoliert werden. Das unter Eiskühlung erhaltene Salzgemisch bildet im Gegensatz zum Natriumsalz von **33c** bei längerem Erhitzen in absol. Methanol geringe, dc nachweisbare Mengen an **35**.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit dem Reaktionsverhalten der entsprechenden Produkte aus Umsetzungen mit Phthalaldehyd, enttäuschend sind die geringen Ausbeuten.

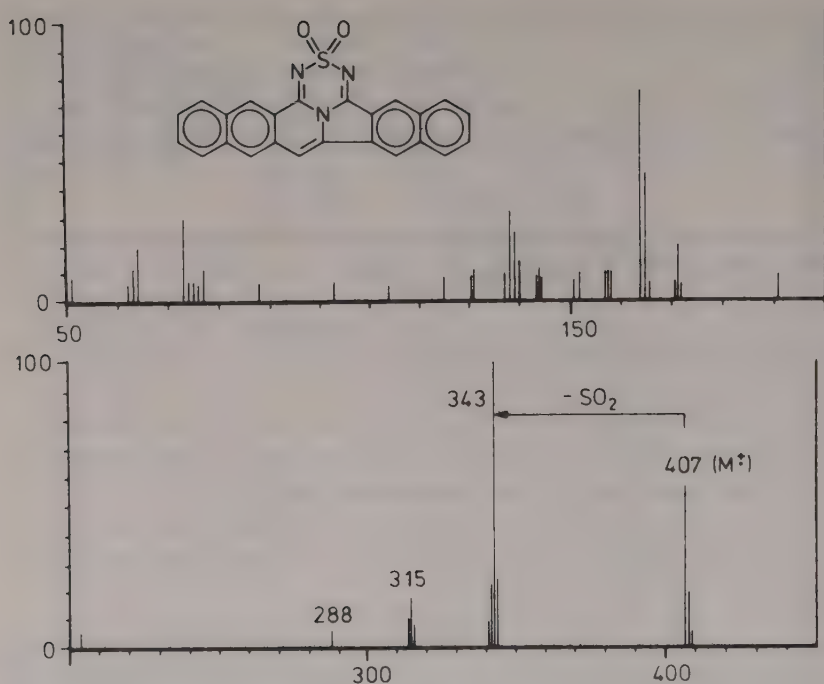


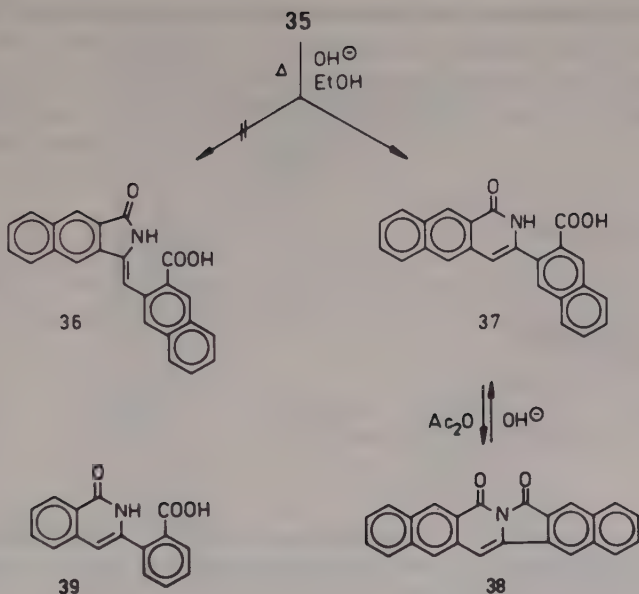
Abbildung 5: Massenspektrum von 35 (380 °C)

Die Konstitution des Thiatriazinoindolizins 35 konnte durch Abbaureaktionen gestützt werden.

35 wurde von starken Säuren auch in der Hitze nicht angegriffen. Bei Behandlung mit Alkali war jedoch die Spaltung der Sulfonylbisamidinstruktur unter Bildung eines Benzo[g]isochinolons 37 oder(und) des strukturisomeren Benzo[f]phthalimidins* 36 zu erwarten. Die analoge alkalische Hydrolyse des Dibenzothiatriazinoindolizins 24 ergab das Isochinolon 39^{54,68}.

Bei der in Ethanol mit Natronlauge vorgenommenen Hydrolyse erhielt ich ebenfalls eine Carbonsäure. Sie wurde nicht analysen-

* Anstelle der YUPAC-Nomenklatur, 1H-2,3-Dihydro-1-isoindolon, wird im theoretischen Teil dieser Arbeit die nicht mehr zugelassene, aber einfachere Bezeichnung Phthalimidin benutzt.



rein erhalten, da bereits beim Erwärmen in Lösungsmitteln oder Trocknen i. Vak. Gelbfärbung eintritt. Dagegen fiel das Natriumsalz der Säure bei der Aufarbeitung für spektroskopische Untersuchungen ausreichend rein an.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Salzes (Abb. 6) ermöglicht keine sichere Unterscheidung zwischen 36 und 37, da das bei 6.85 ppm als Singulett registrierte Proton sowohl dem 4'-Proton des Benzoisochinolons 37 als auch dem Vinylproton von 36 zugeordnet werden kann. Auf Struktur 37 weist aber die starke Tieffeldverschiebung eines aromatischen Protons nach 8.8 ppm hin, die für Isochinolone charakteristisch sein soll⁶⁹⁾. Die übrigen aromatischen Protonen absorbieren als Multiplett bei 7.3-8.2 ppm und das austauschbare Amidproton erscheint als breites Multiplett bei 13.3 ppm.

Hilfreicher zur Strukturaufklärung sind die IR-Spektren von Salz und Säure. Das Spektrum des Salzes zeigt eine scharfe Amidbande bei 1655 cm^{-1} , während im Carbonsäurespektrum unscharfe Banden

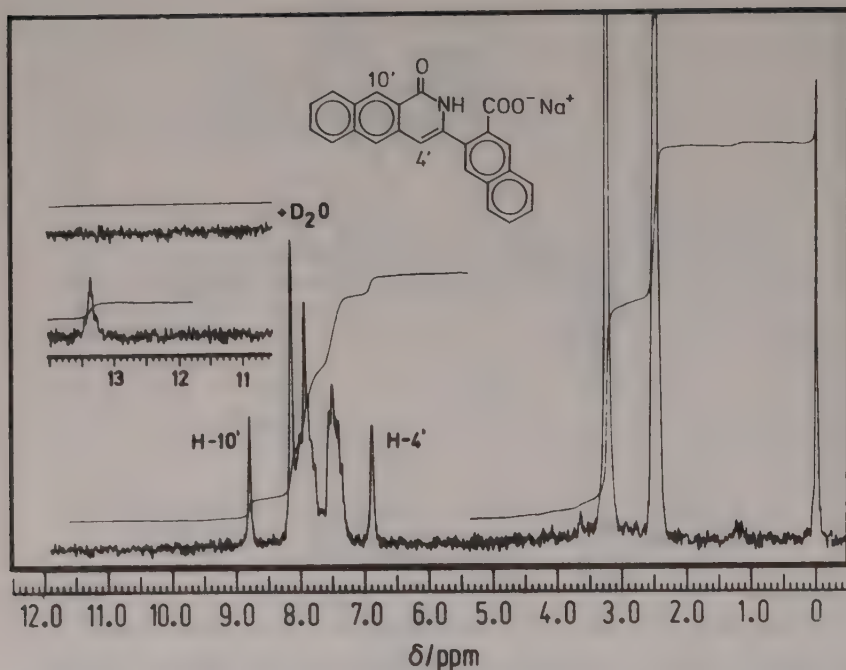


Abbildung 6: ^1H -NMR-Spektrum des Natriumsalzes von **37** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

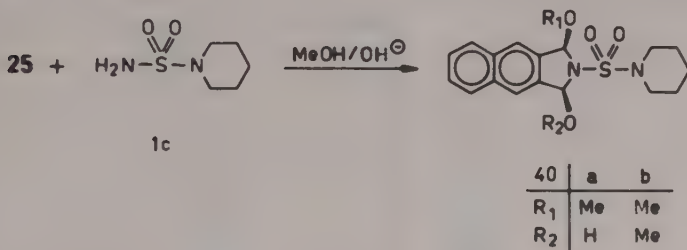
bei 1700 cm^{-1} und $1640\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ erscheinen, die der Carbonsäure und dem Lactam zuzuordnen sind.

Die Lage der Amidbande um 1650 cm^{-1} ist gut mit der Benzoisochinolonstruktur **37** vereinbar, jedoch nicht mit **36**, dessen Amidcarbonylgruppe bei höherer Wellenzahl absorbieren sollte. Für Benzylidenphthalimidine werden Amidbanden bei $1700\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ registriert⁷⁰⁾.

Die Gelbfärbung der Säure beruht auf Verunreinigung mit **38**, das durch Cyclisierung aus **37** leicht gebildet wird. Folgender Befund stützt diese Annahme: Erhitzen von **37** in Acetanhydrid ergibt **38**. Das IR-Spektrum beweist mit Banden bei 1750 cm^{-1} und 1675 cm^{-1} den Ringschluß zum Enimid **38** und das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak bei $m/z = 347$. Auf eine UV- und NMR-spektroskopische Charakterisierung mußte wegen der unzureichenden Löslichkeit verzichtet werden.

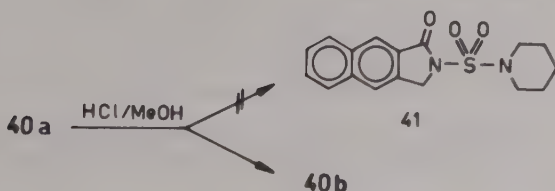
Aus **38** entstand durch alkalische Hydrolyse wiederum **37**. Die Annahme der Benzoisochinolonstruktur wird dadurch zusätzlich gestützt. Der Angriff der Hydroxidionen sollte bevorzugt an der Carbonylgruppe des Isoindolteils von **38** erfolgen, da Fünfringe eine höhere Ringspannung aufweisen.

25 reagierte mit Piperidylsulfamid (**1c**) unter den für Phthalaldehyd beschriebenen Bedingungen⁶⁴⁾ zum unsymmetrisch substituierten Benzo[*f*]isoindolin **40a**, das auch in der Siedehitze gebildet wurde.



Strukturbeweisend sind folgende Signale des Protonenresonanzspektrums ([D₆]Aceton). Bei 6.42 ppm erscheint ein Dublett (s nach Austausch) für ein O,N-Acetalproton, verursacht durch Kopplung mit dem benachbarten OH-Proton, das seinerseits ein Dublett (J= 7.3 Hz, austauschbar) bei 5,77 ppm liefert. Als Singulett werden das andere O,N-Acetalproton und die Methoxygruppe bei 6.34 bzw. 3.2 ppm registriert.

Literaturbekannt ist die Umlagerung von 1,3-Dihydroxy-isoindolinen in methanolischer Salzsäure zu Phthalimidinderivaten^{64,71)}.



Überraschenderweise erhielt ich anstelle **41** neben Zersetzungsprodukten die 1,3-Dimethoxyverbindung **40b**. Möglicherweise werden methoxysubstituierte Isoindole nicht umgelagert.

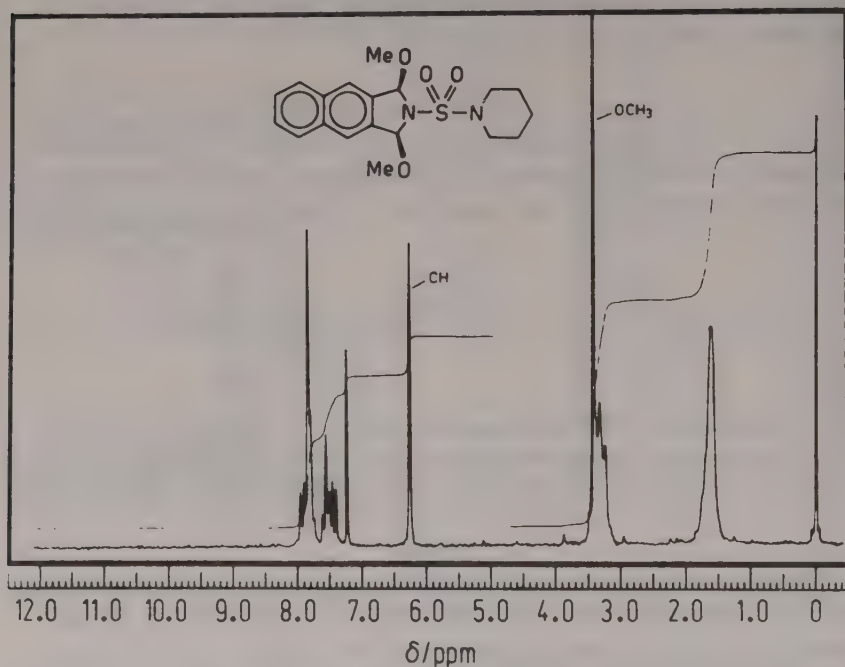


Abbildung 7: ¹H-NMR-Spektrum von **40b** in CDCl₃

Das Benzo[f]phthalimidin **41** konnte aufgrund des Fehlens einer Carbonylbande im IR-Spektrum ausgeschlossen werden und die Struktur **40b** durch das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 7) belegt werden. Sowohl die beiden O,N-Amidacetalprotonen als auch die Methoxyprotonen werden bei 6.3 bzw. 3.45 ppm als Singulett registriert, wobei das OCH₃-Singulett vom Multiplett der Piperidinprotonen in 2- und 6- Stellung überlagert ist. Zusätzlich erscheinen Multipletts bei 7.85-8.0 und 7.4-7.65 ppm für sechs aromatische Protonen sowie bei 1.6-1.9 ppm für die Piperidinprotonen in 3- bis 5-Stellung.

Weiterhin kann aus dem NMR-Spektrum die relative Konfiguration von **40b** abgeleitet werden. Bei der cis-Verbindung haben, wie an DREIDING - Modellen gezeigt werden kann, beide O,N-Acetalprotonen gleiche chemische Umgebung, so daß beide gemeinsam als ein Singulett auftreten. In Analogie gilt dies auch für die Methoxyprotonen.

Im Gegensatz dazu liegt bei der trans-Verbindung keine entsprechende Symmetrie vor, wodurch eine unterschiedliche chemische Verschiebung sowohl der beiden O,N-Acetalprotonen als auch der Methoxyprotonen zu erwarten ist. Die NMR-spektroskopische Zuordnung der cis-Konfiguration steht in Einklang mit Literaturangaben⁷²⁾ zu 1,3-Dihydroxyisoindolinen.

3.2. 1,3-Benzo[d]dioxolo-5,6-dicarbaldehyd (26)

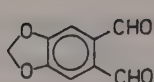
Der schwer zugängliche* 1,3-Benzo[d]dioxolo-5,6-dicarbaldehyd (**26**) wurde unter den gleichen Bedingungen wie der Naphthalindicarbaldehyd (**25**) mit Sulfamid umgesetzt.

Bei Raumtemperatur erhielt ich ein geringfügig verunreinigtes Rohprodukt. Die leichte Zersetzlichkeit und mangelnde Löslichkeit verhinderten wiederum eine spektroskopische Charakterisierung.

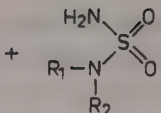
Die Methylierung des aus dem Reaktionsansatz erhaltenen Natriumsalzes ergab wie bei den entsprechenden Naphthalinderivaten eine stabilere, lösliche Verbindung.

Das Protonenresonanzspektrum (Abb.8) dieser Substanz zeigt außer vier Singulett für die aromatischen Protonen (6.72, 6.55 ppm), die Methylendioxyprotonen (6.02 ppm) und die N-Methylprotonen

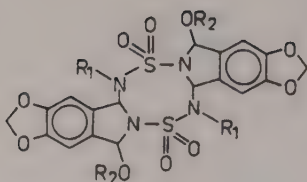
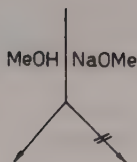
* Aus dem nach *Dallacker et al.*⁵⁷⁾ bei der letzten Synthesestufe in 89 proz. Ausbeute zugänglichen Rohaldehyd erhielt ich lediglich 12% reines **26**. Auffällig ist, daß die Autoren abweichend von den anderen Arbeitsvorschriften eine Rohproduktausbeute angeben. Die Gesamtausbeute der Synthese über fünf Stufen wird dadurch auf 8.5% reduziert.



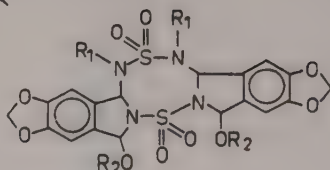
26



1	R ₁	R ₂
a	H	H
b	Me	H



42	R ₁	R ₂
a	H	H
b	H	Me
c	Me	H
d	Me	Me



43	R ₁	R ₂
a	H	H
b	H	Me
c	Me	H
d	Me	Me

(2.4 ppm) zwei Signale, die charakteristisch für Dithiatetrazocine sind. Die Aminalprotonen erscheinen bei 6.81 ppm als Singulett, während die beiden bei 6.08 ppm als Dublett registrierten O,N-Amidacetalprotonen mit den OH-Protonen bei 7.08 ppm gekoppelt sind. Die Annahme der Dithiatetrazocinstrukturen **42c** oder **43c** wird zusätzlich durch das Intensitätsverhältnis der Signale gestützt.

Die Entscheidung zugunsten des Methylierungsprodukts **42c** konnte wie bei **25** durch Umsetzung von **26** mit Methylsulfamid (**1b**) getroffen werden. Das Reaktionsprodukt ist mit dem Methylierungsprodukt identisch (keine Mischschmelzpunkts-Depression, identische

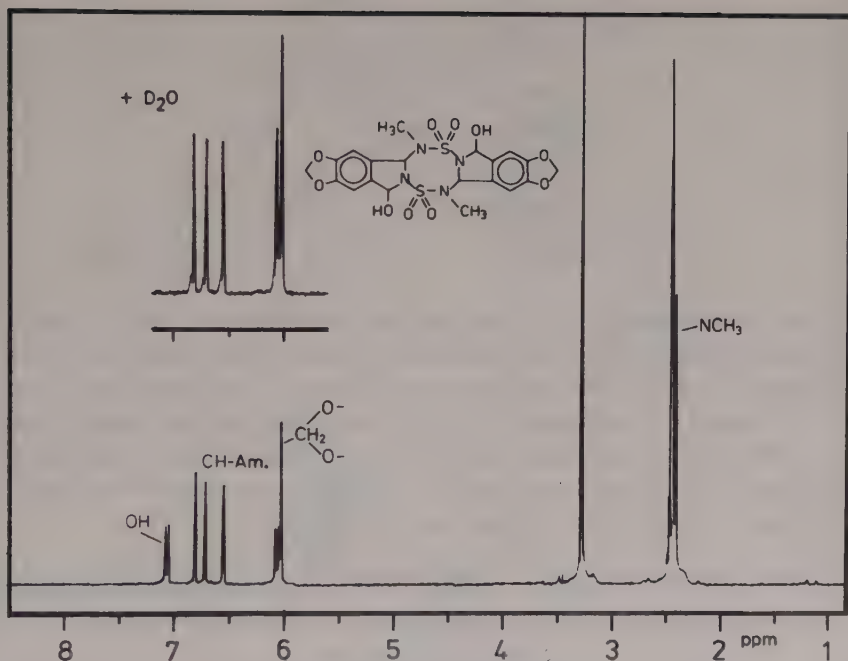


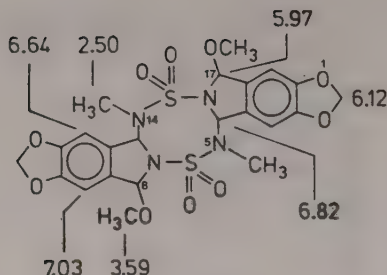
Abbildung 8: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **42c** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

IR- und NMR-Spektren). Damit ist Struktur **42c** belegt und für das aus dem Reaktionsansatz durch Ansäuern gewonnene Rohprodukt rückschließend Struktur **42a** anzunehmen.

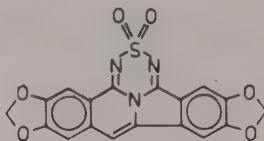
Die 8,17-Dimethoxyverbindung **42d** ist analog **33f** durch O-Methylierung in methanolischer Salzsäure aus **42c** zugänglich.

Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) ist einfach; es zeigt sieben Singuletts: siehe Formelschema S.24

Ein Signal für OH-Protonen fehlt. Dafür erscheint bei 3.59 ppm ein Methoxyprotonensingulett und die O,N-Amidacetalprotonen absorbieren im Vergleich zum Edukt um 0.1 ppm diamagnetisch verschoben als Singulett.



In der Siedehitze erhielt ich aus **26** und Sulfamid (**1a**) in Analogie zu Phthalaldehyd (**22**) und Naphthalindicarbaldehyd (**25**) zwei Verbindungen, **42b** und **44**. Das Dithiatetrazocin **42b** konnte nur bei rechtzeitiger Aufarbeitung des Reaktionsansatzes als nahezu farbloses Rohprodukt isoliert werden. Eine Reinigung der Substanz gelang mir jedoch nicht, so daß die Struktur erst durch das Methylierungsprodukt **42d** bestätigt werden konnte.



44

Nach zweitägigem Erhitzen entstand der Heptacyclus **44** in 8proz. Ausbeute. Das IR-Spektrum der orangefarbenen Verbindung enthält die für Thiatriazinoindolizine charakteristische Bande bei 1650 cm^{-1} . In Übereinstimmung mit der Struktur zeigt das Protonenresonanzspektrum (Abb. 9) bei 7.37-7.76 ppm fünf Singulett, die den vier aromatischen Protonen und dem olefinischen H-5 zuzuordnen sind. Die Methylenedioxyprotonen werden als Singulett bei 6.30 ppm wiedergegeben. Das Massenspektrum von **44** liefert als Basispeak das Molekülion M^+ bei $m/z = 395$. Charakteristisch ist wiederum das Signal bei $m/z = 331$, bedingt durch SO_2 -Abspaltung aus der Sulfonylbisamidinstruktur.

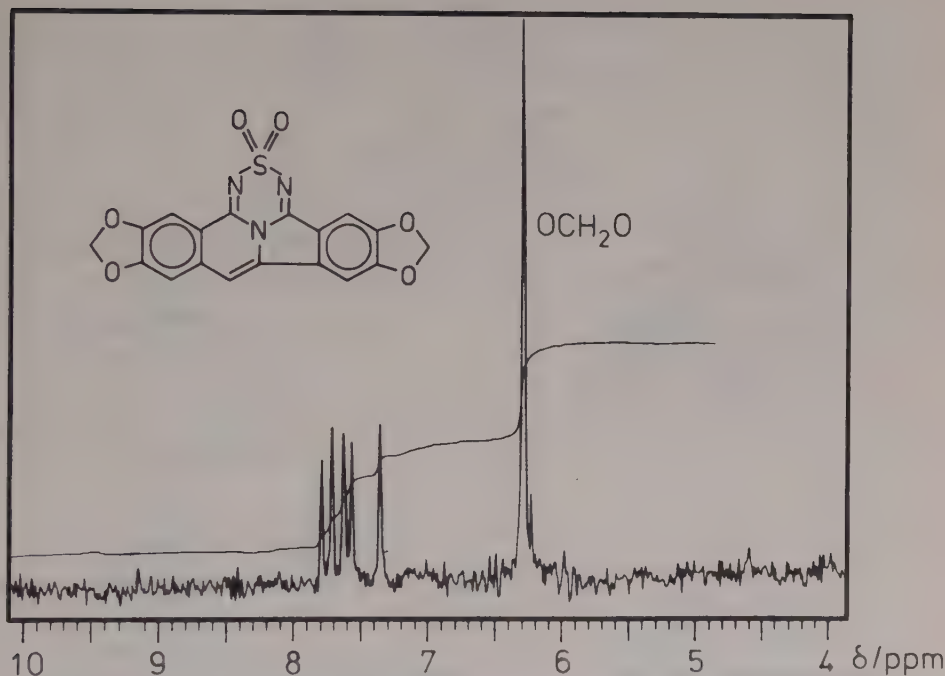
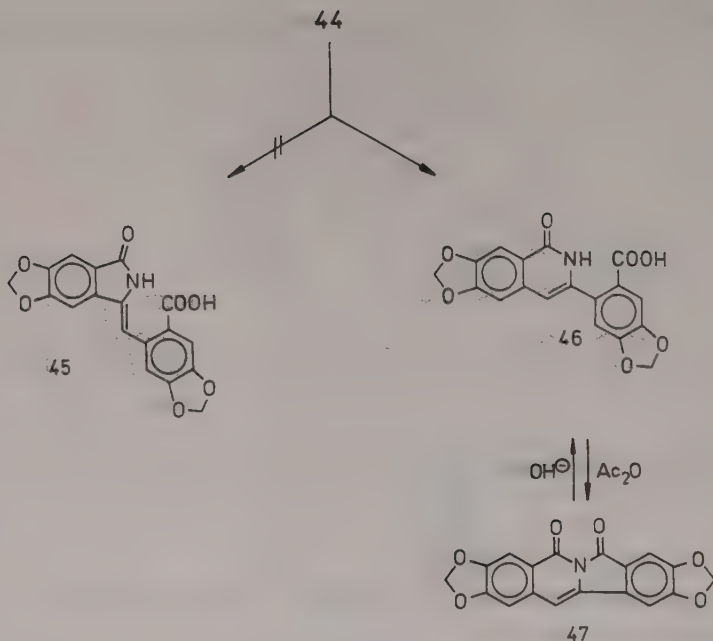


Abbildung 9: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt, 2000 scans) von **44** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

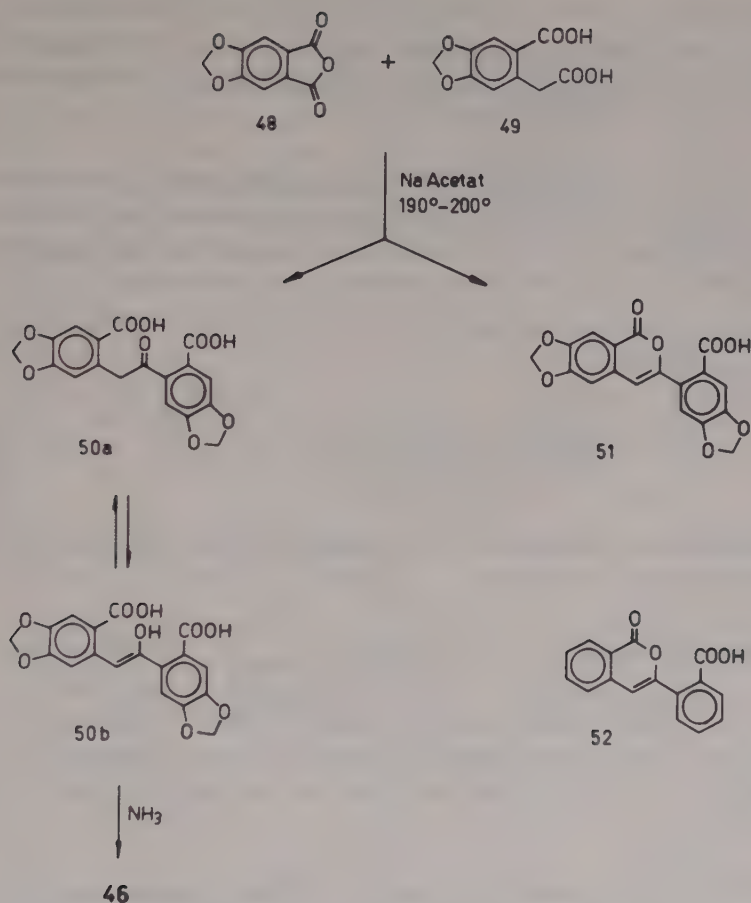
Die Konstitution des Thiatriazinoindolizins **44** konnte wiederum durch alkalische Hydrolyse gestützt werden. Dabei erhielt ich in Analogie zum Naphthalinderivat **35** eine Carbonsäure, die sich bereits beim Ansäuern der wäßrigen Lösung des Salzes gelb färbt. Sie konnte in der geringen zur Verfügung stehenden Menge nicht ausreichend gereinigt werden, so daß wie bei **37** durch Cyclisierung in Acetanhydrid der Beweis für die Indolizinstruktur von **44** erbracht werden sollte. Die Umsetzung lieferte eine außerordentlich schwerlösliche, nicht umkristallisierbare Verbindung. Banden bei 1740 und 1655 cm^{-1} im IR-Spektrum weisen auf den Ring-schluß zum Enimid **47** hin. Das Molekulargewicht wird durch das



Massenspektrum (M^+ : $m/z = 335$) bestätigt. Eine UV- und NMR-spektroskopische Charakterisierung war aufgrund der Schwerlöslichkeit nicht möglich und die Elementaranalyse ergab wie für das Naphthalinderivat **38** nicht zufriedenstellende Werte.

Für eine unabhängige Synthese schien folgender Weg erfolgversprechend: In Anlehnung an ein von Ephraim^{73,68)} beschriebenes Verfahren sollten das Anhydrid **48**⁷⁴⁾ und das Homophthalsäurederivat **49**⁷⁵⁾ in Gegenwart von Natriumacetat bei 190–200°C zur Dicarbonsäure **50** und(oder) zum Isocumarin **51** umgesetzt werden.

Die Isolierung des Isocumarins war von großer Bedeutung, da es mit Ammoniak bevorzugt das Isochinolon **46** und nicht das Benzyldenphthalimidin **45** bilden sollte. Überraschenderweise konnten weder das Isocumarin **51** noch die Dicarbonsäure **50** durch Behandeln mit Natriumbicarbonatlösung oder durch Extraktion mit Ethanol, die beim Isocumarin **52** gelingt⁶⁸⁾, aus dem Reaktionsgemisch iso-



liert werden. Nach Lösen des Reaktionsgemisches in verd. Natronlauge erhielt ich durch Ansäuern die Dicarbonsäure 50, was natürlich keine Rückschlüsse auf die tatsächlich im Reaktionsgemisch vorhandenen Verbindungen zuläßt. Das ¹H-NMR-Spektrum der dc reinen Verbindung 50 zeigt eine unerwartet komplexe Aufspaltung der Signale mit nicht ganzzahligem Intensitätsverhältnis, weil offensichtlich eine Keto-Enol-Tautomerie vorliegt. Als Beleg kann das Sinken der Intensität des Ethanonprotonen-Signals nach Deuterie-

rung angesehen werden. In Einklang mit einer Ketodicarbonsäure-Struktur für **50** werden im IR-Spektrum Banden bei 1720 (Keton) und 1685 cm^{-1} (Carbonsäure) registriert. Das Massenspektrum zeigt ein Signal bei $m/z = 354$ ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Durch Reaktion der Dicarbonsäure mit Ammoniak erhielt ich eine dc und IR-spektroskopisch mit dem Hydrolyseprodukt von **44** identische Carbonsäure. Eine Unterscheidung der in Betracht zu ziehenden Strukturen **45** und **46** ermöglicht das IR-Spektrum (Abb. 10):

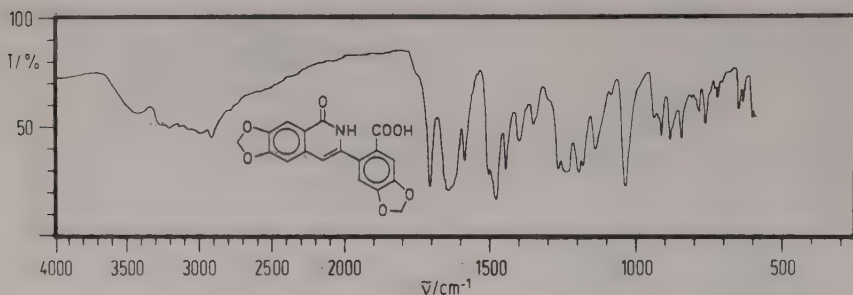


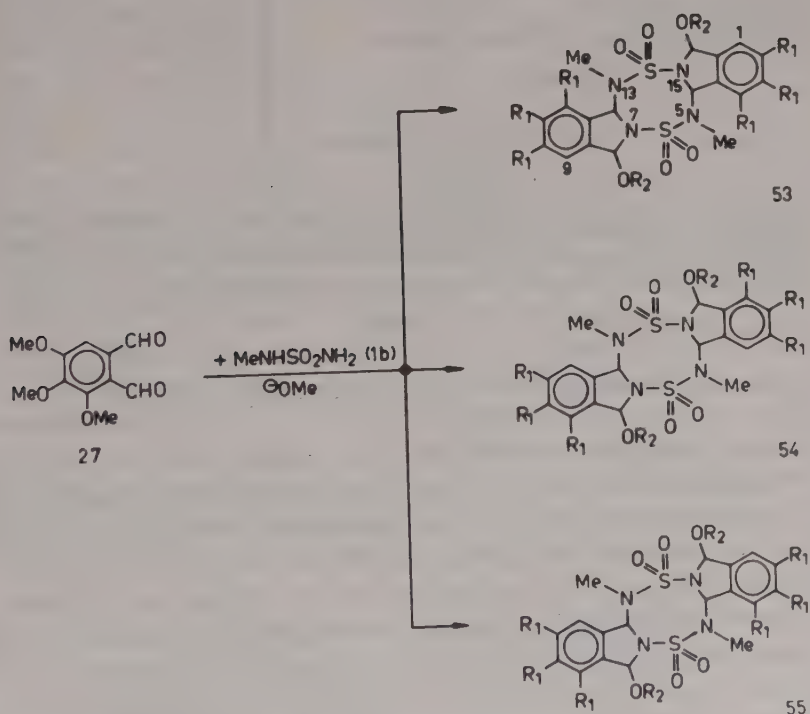
Abbildung 10: IR-Spektrum von **46** in KBr

Die breite Carbonylbande bei 1620-1660 cm^{-1} paßt besser auf eine Isochinolon- **46** als eine Benzylidenphthalimidin-Struktur **45**. In Analogie zur alkalischen Hydrolyse von **38** entstand aus **47** die Säure **46**.

Umsetzungen von 1,3-Benzo[d]dioxolo-5,6-dicarbaldehyd (**26**) mit Piperidylsulfamid (**1c**) gelangen überraschenderweise unter den für **25** beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht.

3.3. 3,4,5-Trimethoxyphthalaldehyd (27)

Die Reaktion von 3,4,5-Trimethoxyphthalaldehyd (27)⁶¹⁾ mit Sulfamid (1a) bei Raumtemperatur lieferte in geringer Ausbeute eine Verbindung, die wie bei 25 und 26 nicht charakterisiert werden konnte. Ich versuchte daher, Dithiatetrazocine aus 27 und Methylsulfamid (1b) darzustellen. Dabei entstand in 36proz. Ausbeute nur eine Verbindung, obwohl die Bildung von Strukturisomeren 53a-55a denkbar ist.



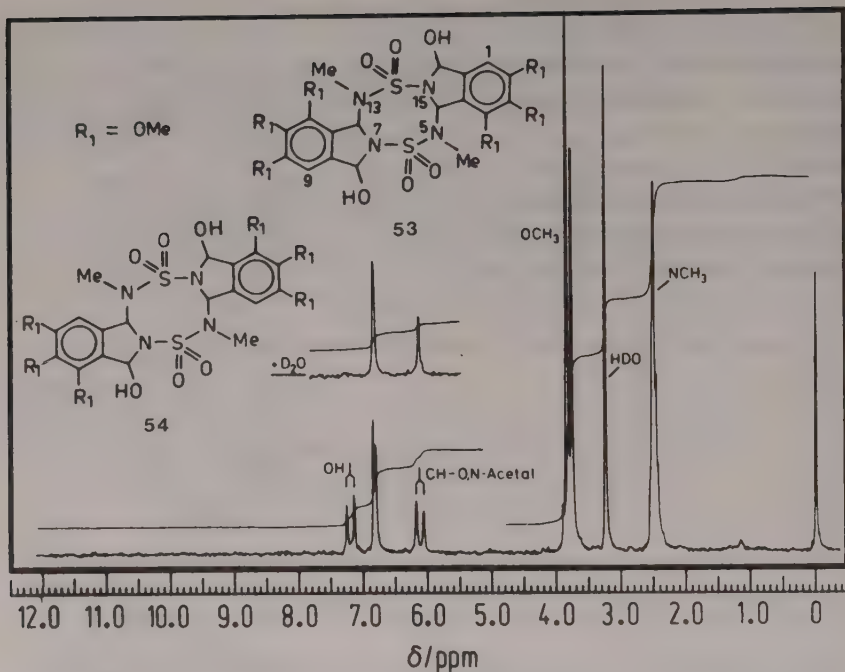
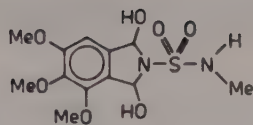


Abbildung 11: ^1H -NMR-Spektrum von **53a** oder **54a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Für eine symmetrische Struktur **53a** oder **54a** der Verbindung spricht das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 11), da für jede Protonenart jeweils nur ein Signal registriert wird. Die aromatischen und zwei Amino - Protonen werden bei 6.80 bzw. 6.84 ppm als Singulett wiedergegeben, während die gekoppelten OH- (7.18 ppm) und O,N-Acetalprotonen (6.13 ppm) als Duplett erscheinen. Die unsymmetrische Struktur **55a** sollte ein linienreicheres Spektrum ergeben.

Legt man den für Dithiatetrazocine angenommenen Reaktionsmechanismus zugrunde, bietet sich aufgrund der geringsten sterischen Behinderung die Dimerisierung der Zwischenstufe **56** zu **54a** an.



56

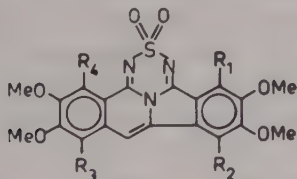
Als Hinweis auf Struktur **54a** kann auch die schleppend und unvollständig verlaufende O-Alkylierung in methanolischer Salzsäure gewertet werden, da die Einführung zusätzlicher O-Methylgruppen zu den benachbarten aromatischen Methoxygruppen in 1- und 9-Stellung erschwert sein sollte.

Beide Dithiatetrazocine **53a** oder **54a** bzw. **53b** oder **54b** konnten nicht durch Umkristallisation gereinigt werden.

Die Umsetzung von **27** mit Sulfamid (**1a**) in der Siedehitze lieferte kein Dithiatetrazocin-Derivat. Stattdessen entstand bereits nach wenigen Minuten ein gelber Niederschlag, der aus einem Hauptprodukt- und drei Nebenprodukten besteht.

Die Produkte ließen sich aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit weder so noch durch fraktionierte Kristallisation trennen.

Im IR-Spektrum des Gemisches tritt eine intensive Bande bei 1650 cm^{-1} auf, die auf Thiatriazinoindolizine **57 a-d** hinweist. Das Massenspektrum zeigt den für diese Strukturen berechneten Molekülionenpeak bei $m/z = 487$, erlaubt jedoch keine Strukturzuordnung. Das Protonenresonanzspektrum ($[D_7]\text{DMF}$) enthält außer den Signalen für die Methoxyprotonen (3.8-4.0 ppm) im Bereich 6.5-7.5 ppm mehrere Singulets unterschiedlicher Intensität.

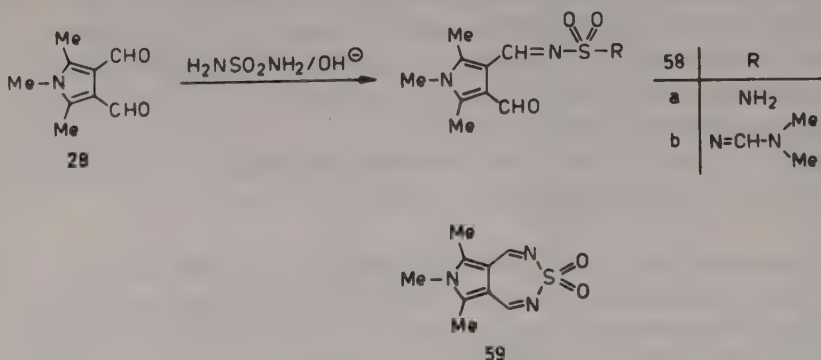


57	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
a	H	OMe	OMe	H
b	OMe	H	H	OMe
c	H	OMe	H	OMe
d	OMe	H	OMe	H

Umsetzungen von **27** mit Piperidylsulfamid (**1c**) gelangen wie bei **26** nicht.

3.4. 1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3,4-dicarbaldehyd (28)

Anders als die bisher beschriebenen aromatischen Dicarbaldehyde reagiert der Pyrroldicarbaldehyd (28)⁶²⁾* mit überschüssigem Sulfamid (1a) unter Basenkatalyse in Methanol/Wasser zum Ylid 58a.



In Einklang mit der Struktur ist das Protonenresonanzspektrum (Abb. 12): Es zeigt Singulett für das Imin- (9.27 ppm) und das Aldehydproton (10.18 ppm) sowie ein verbreitertes Amidprotonensingulett bei 7.12 ppm. Die Bestimmung des Molekulargewichts durch Massenspektroskopie gelang nicht.

Freie Amidgruppen in Sulfamidderivaten können leicht durch Umsetzung mit DMF-Acetal unter Bildung der gut kristallisierenden Sulfonylamidine charakterisiert werden⁴⁶⁾.

Auch 58a ließ sich glatt mit DMF-Acetal in Methanol zu 58b umsetzen. Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) des Reaktionsprodukts 58b treten zusätzlich drei Singulett auf: bei 3.07 und 3.16 ppm für die Dimethylaminoprotonen sowie bei 8.16 ppm für das Amidinproton.

* Herrn Prof. Dr. R. Kreher, Lehrstuhl für Org. Chemie II der Univ. Dortmund, danke ich für die Überlassung einer überarbeiteten, unveröffentlichten Arbeitsvorschrift.

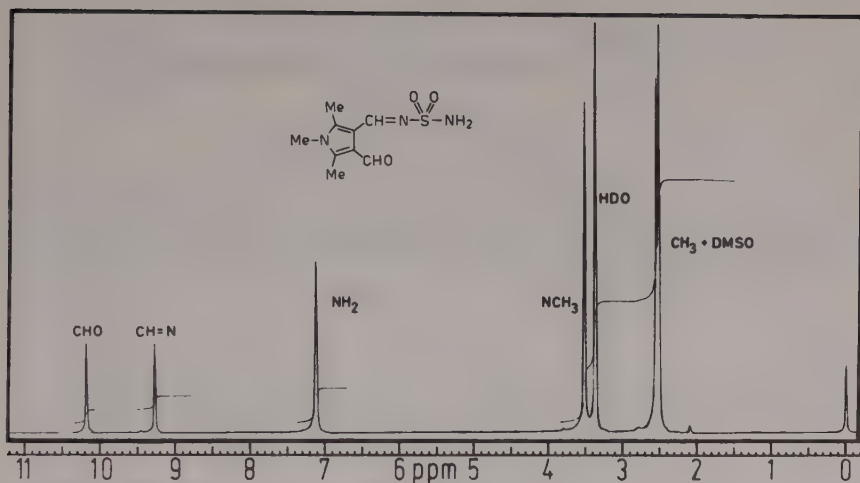


Abbildung 12: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **58a** in [D₆] DMSO

Versuche, durch intramolekulare Cyclisierung aus **58a** das Thiadiazepin **59** zu gewinnen, schlugen fehl. Dies könnte durch die vinyloge Formamidinstruktur der Carbonylkomponente bedingt sein.

3.5. 4- (Dimethylamino)methylen -2,5-cyclopentadien-1,2-dicarbaldehyd (29)

Der Fulvendicarbaldehyd **29**⁶³⁾, ein α,β -ungesättigter Dialdehyd, kann als vinyloges Formamid angesehen werden. Mit Aminen, Hydrazinen und Hydroxylamin reagiert **29** wie ein Aldehyd⁶³⁾. Zusätzlich kann die Dimethylaminogruppe gegen eine Hydroxylgruppe ausgetauscht werden.

schließen. Es schien daher sinnvoll zu prüfen, inwieweit eine unter den Reaktionsbedingungen denkbare Disproportionierung des Phthalaldehyds Einfluß auf die Produktbildung hat.

Desweiteren fällt der Indolizinstickstoff auf. Als Aminquelle kann Sulfamid oder eine aus Phthalaldehyd und Sulfamid gebildete Zwischenstufe dienen. Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft, konnte nicht geklärt werden. Ammoniak entsteht sowohl im Reaktionsansatz als auch, wie ein unabhängiges Experiment zeigte, beim Erhitzen von Natriumsulfamid in absol. Methanol. Das Ammoniak könnte als Nucleophil mit Natriumsulfamid konkurrieren und die Produktbildung beeinflussen. Notwendig erschien es mir daher, das Reaktionsverhalten von Ammoniak mit Phthalaldehyd unter den vorgegebenen Reaktionsbedingungen zu untersuchen.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen stellte ich fest, welche Parameter die Ausbeute an **24** beeinflussen.

Wird die Reaktion in siedendem Ethanol oder Wasser bei 60°C anstelle von Methanol durchgeführt, sinkt die Ausbeute an **24** stark. Im wenig polaren, aprotischen Lösungsmittel Tetrahydrofuran und Butyllithium als Base erhielt ich kein Produkt.

Durch Erhöhung der Sulfamidkonzentration auf das Vierfache wird die Ausbeute von 21% (bei äquimolaren Mengen), auf 52% gesteigert.

Wenig Einfluß auf den Reaktionsverlauf haben die Methylenkonzentration und das Volumen des Solvens.

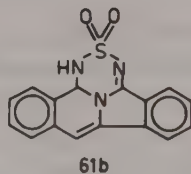
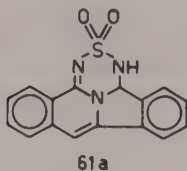
4.1. Versuche zur Isolierung von Zwischenstufen bei der Reaktion des Phthalaldehyds (22) mit Sulfamid (1a)

Bei der kontrollierten Reaktion von Phthalaldehyd (22) mit einem Äquivalent Natriumsulfamid in siedendem Methanol ist eine Substanz (RF = 0.45, Fließmittel 1) nachweisbar, die nach einer Reaktionszeit von mehr als zwei Stunden nicht mehr erscheint. Versuche, sie bei rechtzeitigem Abbruch des Reaktionsansatzes so zu isolieren, schlugen fehl.

4.2. Umsetzung des Phthalaldehyds (22) mit einem Sulfamidüberschuß

Bei Raumtemperatur reagierte Phthalaldehyd (22) mit einem Überschuß an Natriumsulfamid nur zum Dithiatetrazocin 23a. In der Siedehitze bewirkt ein Überschuß die Ausbeuteerhöhung von 21 auf 52 Prozent 24.

Rechtzeitiges Aufarbeiten des Reaktionsansatzes ermöglicht die Isolierung einer weiteren schwefelhaltigen gelben Verbindung. Sie ist dem IR-Spektrum nach identisch mit dem bei der katalytischen Hydrierung des Thiatriazinoindolizins 24 erhaltenen Produkt⁵⁴⁾, für das die isomeren Strukturen 61a und 61b zur Auswahl gestellt wurden.



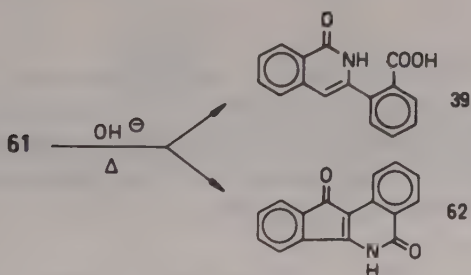
61a oder 61b ist eine Vorstufe von 24. Diese Annahme wird durch folgende Ergebnisse gestützt. Die Konzentration von 61 im Reaktionsansatz nimmt mit zunehmender Reaktionszeit zugunsten von 24 ab. Das Natriumsalz von 61 wird bereits durch Erhitzen in Methanol zu 24 dehydriert; Einleiten eines Luftstroms in den Ansatz beschleunigt, wie ein unabhängiges Experiment zeigte, die Dehydrierung. In Einklang mit diesem Befund ist auch die Beobachtung, daß 22 mit überschüssigem 1a unter Stickstoffatmosphäre höhere Ausbeuten an 61 und geringere an 24 liefert. Dagegen führt Einleiten eines Luftstroms in den Reaktionsansatz wiederum zu einer beschleunigten Bildung von 24, während 61 nicht isoliert werden kann.

Bei der Reaktion äquimolarer Mengen 22 und 1a wird die Zwischenstufe 61 wesentlich schneller durchlaufen. 61 kann hier nur nachgewiesen werden. Aus Umsetzungen der Dicarbaldehyde 25 und

26 mit überschüssigem Sulfamid konnte ich kein Dihydrothiatriazinoindolizin isolieren. Außerdem ist die Ausbeuteerhöhung an **35** und **44** unbedeutend.

Die Entscheidung zugunsten von **61a** oder **61b** läßt sich spektroskopisch nicht sicher treffen.

Ich erhoffte durch hydrolytischen Abbau eine Strukturzuordnung. **61**, ein Sulfonylaminal, erwies sich gegenüber Säuren auch in der Hitze als stabil. Behandeln von **61** mit wäßrigem Alkali in der Siedehitze führte zu zwei literaturbekannten Produkten: dem Isochinolon **39**^{73,68)} und dem Indenoisochinolon **62**⁷⁷⁾. Die Konstitution beider Verbindungen wurde durch Vergleich (Schmp., IR- und NMR-Spektren) mit authentischen Proben gesichert.



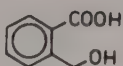
39 könnte durch Dehydrierung von **61** zu **24** und anschließender Hydrolyse⁵⁴⁾ entstehen, während die Bildung von **62** scheinbar nach einem komplexen Mechanismus verläuft.

Beide Hydrolyseprodukte, **39** und **62**, erlauben keinen sicheren Rückschluß auf die Konstitution des Dihydrothiatriazinoindolizins **61a** oder **61b**.

4.3. Disproportionierung von Phthalaldehyd (22) in Methylatlösung

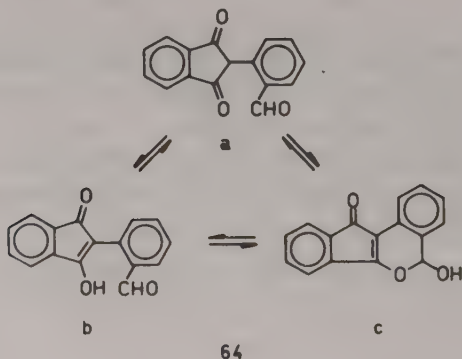
Die Disproportionierung von Phthalaldehyd (22) in starkem wäßrigen Alkali nach Art der Cannizzaro-Reaktion zu Phthalid ist bereits bekannt⁷⁸⁾. Nicht beschrieben sind m.W. Reaktionen in nichtwäßrigem Milieu.

Beim Erhitzen von 22 in Methylatlösung erhielt ich eine farblose und eine rote Verbindung. Die farblose Substanz konnte als 2-Hydroxymethylbenzoesäure (63)^{71,79)} identifiziert werden.



63

Für die rote Verbindung bietet sich die Konstitution eines Folgeprodukts von 63 mit Phthalaldehyd (22) an. Dieckmann⁸⁰⁾ und Shapiro et al.⁸¹⁾ hatten unter ähnlichen Reaktionsbedingungen rote 2-Phenylindandione synthetisiert. Tatsächlich erhielt ich durch Umsetzung von Phthalid und Phthalaldehyd (22) die gleiche rote Verbindung 64.



64a kann mit den Tautomeren b und c im Gleichgewicht stehen. Die Gleichgewichte $a \rightleftharpoons c$ und $b \rightleftharpoons c$ beschreiben Ring-Ketten-Tautomerien⁸²⁻⁸⁴⁾.

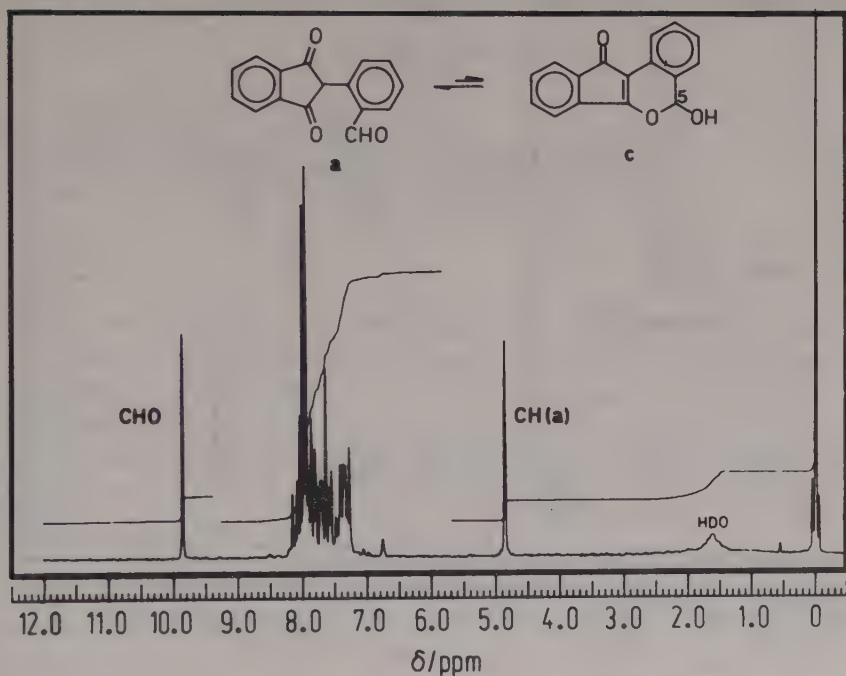


Abbildung 13: ^1H -NMR-Spektrum von **64** in CDCl_3

Das IR-Spektrum, gemessen in KBr, zeigt im Carbonylbereich eine Bande bei 1675 cm^{-1} und eine OH-Bande bei 3250 cm^{-1} , die auf die Strukturen **64b** und **64c** hinweist. Die Registrierung nur einer Carbonylbande ist besser mit **64c** vereinbar, könnte jedoch auch durch **64b** verursacht sein, falls Aldehyd, aufgrund H-Brückenbindung, und Keton bei gleicher Frequenz absorbieren.

Nach Lösen in CDCl_3 liegt, wie das Protonenresonanzspektrum beweist, das Gleichgewicht auf der Seite von **64a**. Es zeigt Singuletts bei 9.83 ppm für ein Aldehyd- und bei 4.88 ppm für ein Methinproton. Das Signal geringer Intensität bei 6.78 ppm ist wahrscheinlich H-5 von **64c** zuzuordnen, obwohl für das Halbace-talproton ein Dublett zu erwarten wäre.

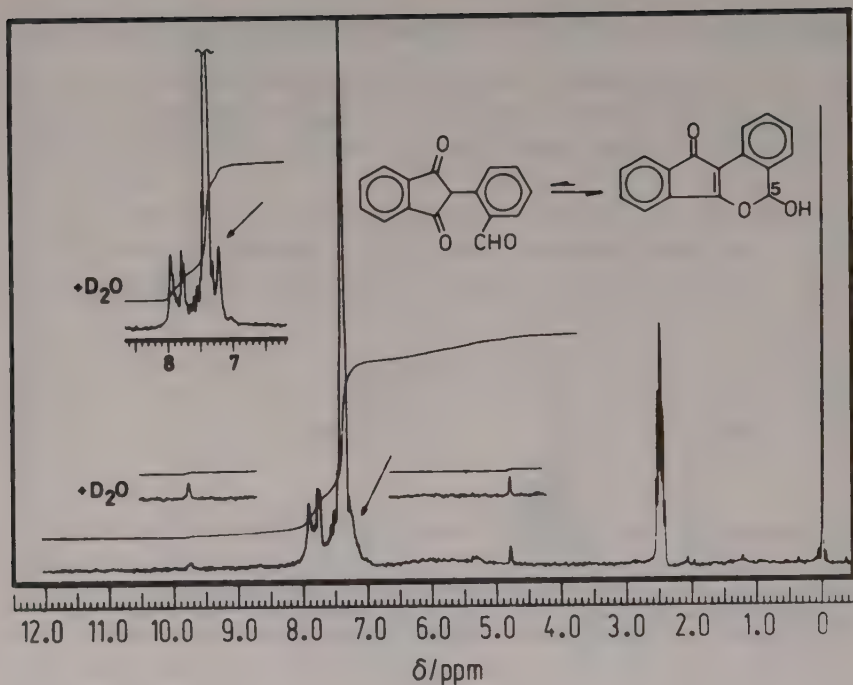
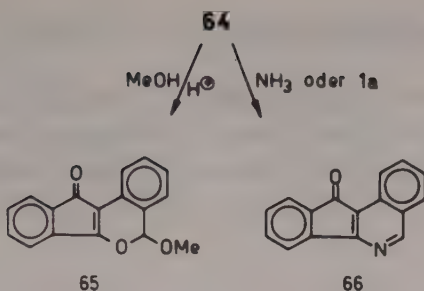


Abbildung 14: ^1H -NMR-Spektrum von **64** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Das in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ gemessene ^1H -NMR-Spektrum von **64** enthält die Singulett für Aldehyd- und Methinproton (9.71 und 4.83 ppm) des Indandions **64a** mit lediglich geringer Intensität. Das Fehlen eines ausgeprägten Aldehydsignals weist auf eine Gleichgewichtsverschiebung zugunsten des Indenobenzopyrans **64c** hin. Ein für das Halbacetalproton von **64c** zu erwartendes Dublett findet sich nicht. Dem Proton in 5-Stellung ist wahrscheinlich das breite Signal bei 7.0-7.3 ppm zuzuordnen, das nach D_2O -Zugabe zum Singulett bei 7.17 ppm wird.

Beim Erhitzen in methanolischer Salzsäure reagierte **64** aus dem cyclischen Tautomer **64c** zu orangefarbenem **65**. In Übereinstimmung mit der Acetalstruktur enthält das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)



von **65** Singulettts bei 6.43 (H-5) und 3.64 ppm (OCH₃). Das Multi-plett bei 8.1 ppm ist dem aromatischen Proton in 1-Stellung zu-
zuordnen, da es aufgrund des Anisotropieeffekts der Carbonyl-
gruppe entschirmt ist.

Die UV-Spektren von **64** und **65**, gemessen in Methanol, zeigen iden-
tischen Kurvenverlauf. Somit liegt **64** auch in Methanol in der Halb-
acetalstruktur **64c** vor.

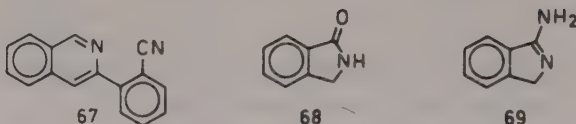
64 könnte mit Natriumsulfamid sowohl aus der Aldehyd- als auch
aus der Acetal-Form reagieren. Bei Raumtemperatur trat keine Um-
setzung ein. In der Siedehitze entstand ein schwefelfreies Pro-
dukt, das als Indenoisochinolin **66**⁷⁷⁾ identifiziert wurde. **66** läßt
sich vorteilhafter aus **64** und Ammoniak gewinnen. Damit sind in-
direkt die Strukturen **64** und **65** auch auf chemischem Wege belegt.

Eine Disproportionierung des Phthalaldehyds als Voraussetzung
zur Bildung des Thiatriazinoindolizins **24** ist nach den vorge-
stellten Ergebnissen wenig wahrscheinlich. Die Redoxreaktion ver-
läuft zu langsam und in zu geringen Ausbeuten. Außerdem entste-
hen Verbindungen, die bei der Umsetzung von Phthalaldehyd mit
Sulfamid nicht nachgewiesen werden konnten.

Die Reaktionsbeteiligung von Phthalid konnte mit Sicherheit aus-
geschlossen werden. Ein Reaktionsansatz äquivalenter Mengen
Phthalid, Phthalaldehyd und Sulfamid enthielt neben **63** in üb-
licher Ausbeute **24**.

4.4. Reaktion von Phthalaldehyd (22) mit Ammoniak

Reaktionen des Phthalaldehyds (22) mit Ammoniak sind beschrieben. Während in wäßrigem Milieu farbige, polymere Produkte entstehen⁸⁵⁻⁸⁷⁾, führt die Reaktion in DMSO, abhängig von der Phthalaldehydkonzentration der Lösung, entweder zum Isochinolin **67** oder Phthalimidin (**68**)⁸⁸⁾.

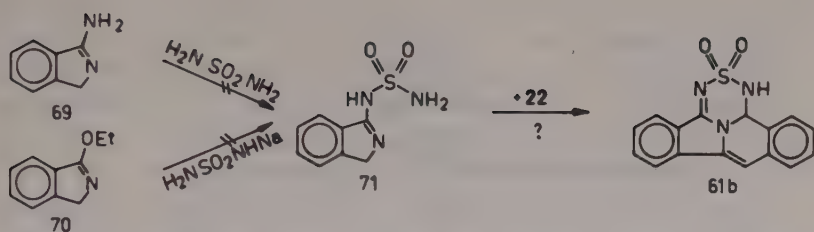


In Methanol reagierten 22 und Ammoniak zu einem teerigen blauschwarzen Rückstand, aus dem durch Sublimation in geringer Ausbeute das cyclische Amidin **69** isoliert wurde. Die Struktur ist durch Vergleich mit einer nach Sieveking und Lüttke^{89,90)} dargestellten authentischen Probe belegt. Bei dieser Methode, Reduktion von Phthalsäuredinitril mit LiAlH_4 , gelingt die Reinigung des Reaktionsproduktes erst durch Sublimation.

Zur Klärung der Frage, ob **69** ein Zwischenprodukt der Bildung des Thiatriazinoindolizins **24** sein kann, schienen Umsetzungen von **69** sowohl mit Phthalaldehyd (22) als auch mit Sulfamid (1a) sinnvoll.

69 reagierte mit 22 in Gegenwart von Natriummethylat unter Spaltung der Amidinstruktur zum Isochinolin **67**. **67** konnte ich auch nach Reaktion von 22 mit dem aus 22 und Ammoniak erhaltenen blauschwarzen Teer in Ausbeuten isolieren, die auf einen Gehalt von 27 Prozent an **69** im teerartigen Rückstand schließen lassen.

Reaktionen von Sulfamid (1a) mit Amidinen sind in der Literatur beschrieben^{4,91)}. Sie erfordern drastische Reaktionsbedingungen. Unter den Reaktionsbedingungen zur Darstellung von **24** trat keine Umsetzung von **69** mit Sulfamid (1a) bzw. Natriumsulfamid ein.



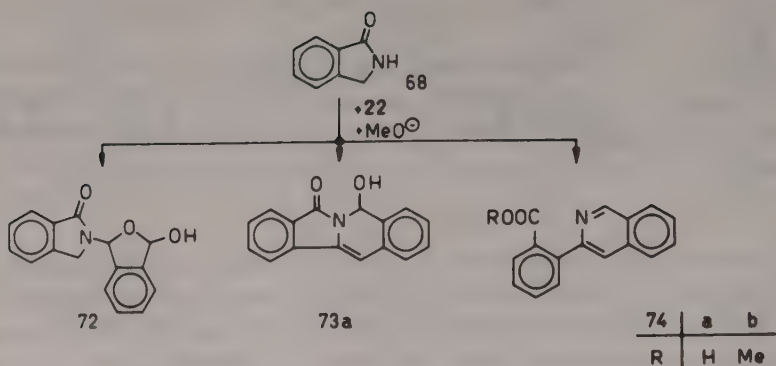
Die Darstellung des Sulfamidderivats **71** schien mir lohnenswert, da eine Reaktion mit Phthalaldehyd (**22**) zum Thiatriazinoindolizin **61b** führen könnte. Die endocyclische Anordnung der Doppelbindung bei cyclischen Amidinen vom Isoindoltyp⁹⁰⁾ erhöht sowohl die Nucleophilie am Isoindolstickstoff als auch die CH-Acidität an C-3. Bei Gelingen der Umsetzung wäre dann die Entscheidung der Vorstufe von **24** zugunsten **61a** oder **61b** getroffen. Versuche, **71** aus dem reaktiveren Imidoester **70**⁹²⁾ und Natriumsulfamid darzustellen, schlugen fehl.

Nach Einleiten von Ammoniak in eine Lösung äquimolarer Mengen **22** und Natriummethylat in siedendem Methanol isolierte ich Phthalimidin (**68**)⁹³⁾ in ca. 50proz. Ausbeute.

4.5. Umsetzungen von Phthalimidin (**68**) mit Phthalaldehyd (**22**)

Aufgrund der mäßigen Ausbeute und der Bildung zahlreicher Nebenprodukte kamen Folgereaktionen von **68** mit dem Edukt **22** in Betracht. Ich habe daher **68** und **22** unter analogen Reaktionsbedingungen umgesetzt und nach unterschiedlichen Reaktionszeiten vier Produkte isoliert: nach 1.5h **72**, nach 2.5h **73a** (44%), nach 20h neben **73a** (48%) auch **74a** (10%), nach 80h nur noch **74a** und **74b**.

Bei Raumtemperatur entsteht **72** als einziges Produkt.



Im IR-Spektrum des Lactols **72** treten eine Amidbande bei 1670 cm^{-1} und eine OH-Bande bei 3270 cm^{-1} auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 15) von **72** zeigt Signale für zwei Stereoisomere **A** und **B** im Isomerenverhältnis 7:1. Nach drei Tagen beträgt das Verhältnis 2:1. Bei **A** wird das Halbacetalproton, bedingt durch Kopplung ($J = 6.1\text{ Hz}$) mit dem OH-Proton (d, 7.34 ppm),

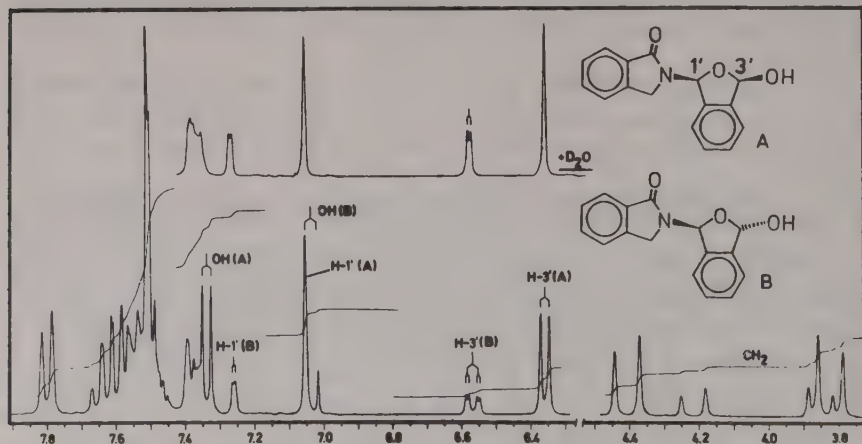
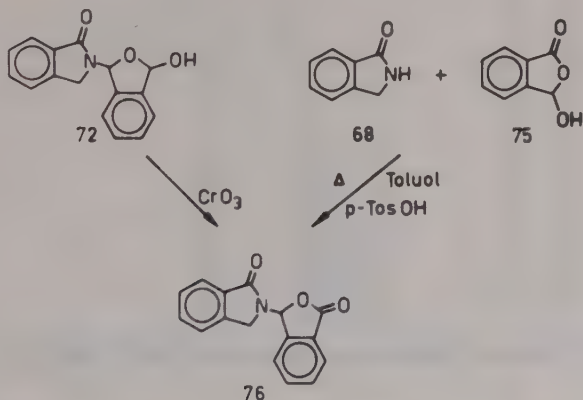


Abbildung 15: $250\text{-MHz-}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Ausschnitt, Dehnung 0.04 ppm/cm) von **72** in $[\text{D}_6]\text{ DMSO}$

als Dublett bei 6.36 ppm registriert. Das O,N-Acetalproton erscheint bei 7.06 ppm als Singulett. Die Methylenprotonen beider Isomere sind chemisch nicht äquivalent. Sie bilden AB-Systeme bei 4.40 und 3.83 ppm, $J = 17.7\text{Hz}$ (**A**) bzw. 4.21 und 3.86 ppm, $J = 17.3\text{Hz}$ (**B**). Im Gegensatz zu **A** koppeln bei **B** die Methinprotonen H-1' und H-3' miteinander ($J_{1',3'} = 2\text{Hz}$). Das Proton des Halbacetals absorbiert bei 6.57 ppm daher als Doppeldublett ($J = 8/2\text{Hz}$; nach Austausch d, $J = 2\text{Hz}$), während das O,N-Acetalproton (7.26 ppm) als Dublett ($J = 2\text{Hz}$) registriert wird.

Barfield, Spear und Sternhell^{94,95)} untersuchten die an Isobenzofuranen beobachtete "Long-range"-Kopplung von H-1 und H-3. Sie demonstrierten den Einfluß der Konformation sowohl auf die homoallylische Kopplung ($\text{H}-\text{C}_1-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{H}$) als auch auf die Kopplung über vier Einfachbindungen ("W"-Konformation von $\text{H}-\text{C}_1-\text{O}-\text{C}_3-\text{H}$). Die Größe der Kopplungskonstante ($J_{1,3}$) hängt vom Winkel zwischen der Fläche, gebildet durch $\text{C}_1-\text{O}-\text{C}_3$, und der Fläche, gebildet durch die übrigen Kohlenstoffatome, ab. In allen untersuchten Verbindungen ist $J_{1,3\text{trans}}$ größer als $J_{1,3\text{cis}}$.

Nach diesen Ergebnissen muß dem Stereoisomer **A** die cis- und **B** die trans-Konfiguration zugeordnet werden.



Die Konstitution von **72** wurde außerdem auf chemischem Wege be-

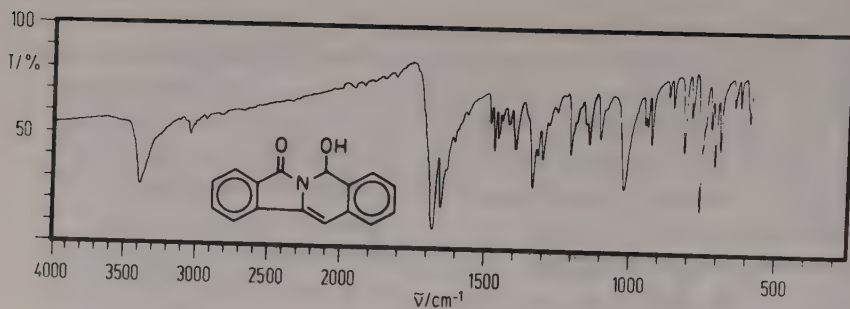


Abbildung 16: IR-Spektrum von **73a** in KBr

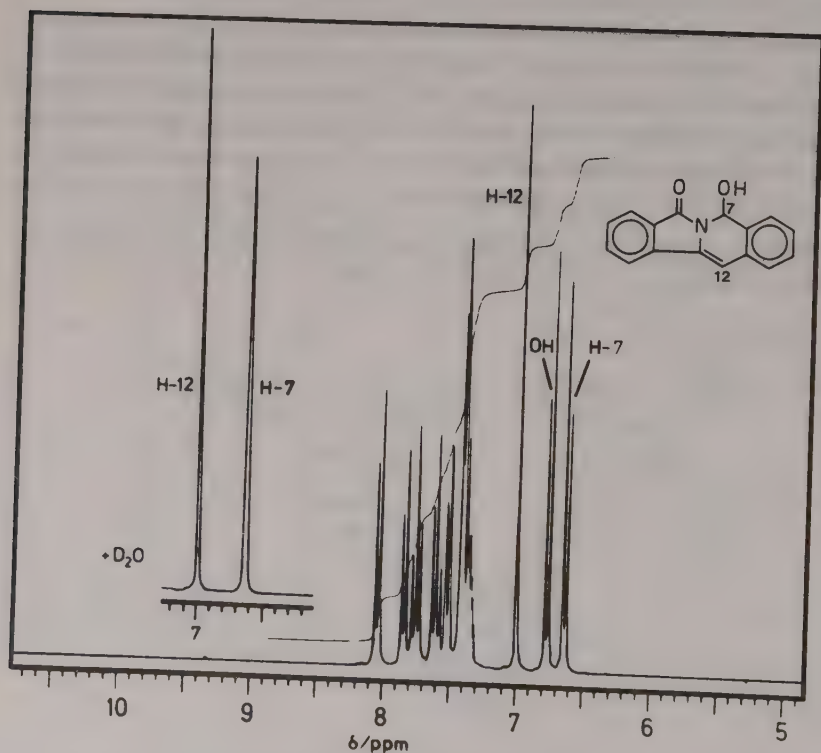


Abbildung 17: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **73a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

wiesen: Das Lactol **72** ließ sich in Pyridin mit Chrom(VI)-oxid zum Lacton **76** oxidieren, dessen Struktur durch Vergleich (Schmp. und IR-Spektrum) mit einer nach *Panetta* und *Miller*⁹⁶⁾ aus Phthalaldehydsäure **75** und Phthalimidin **68** dargestellten Probe gesichert ist.

Das IR-Spektrum (*Abb.16*) des blaßgelben Isoindoloisochinolins **73a** zeigt Banden für eine OH-Gruppe (3390 cm^{-1}) und eine Amidcarbonylgruppe (1685 cm^{-1}).

Strukturbeweisend ist das Protonenresonanzspektrum (*Abb.17*). Die Registrierung des Halbaminalprotons in 7-Stellung bei 6.64 ppm als Dublett ($J = 7.2\text{Hz}$), das nach H/D-Austausch zum Singulett wird, ist ebenso charakteristisch wie die Absorption des olefinischen H-12 als Singulett bei 7.0 ppm. Die Intensität der Multipletts für die aromatischen Protonen ist gut mit Struktur **73a**

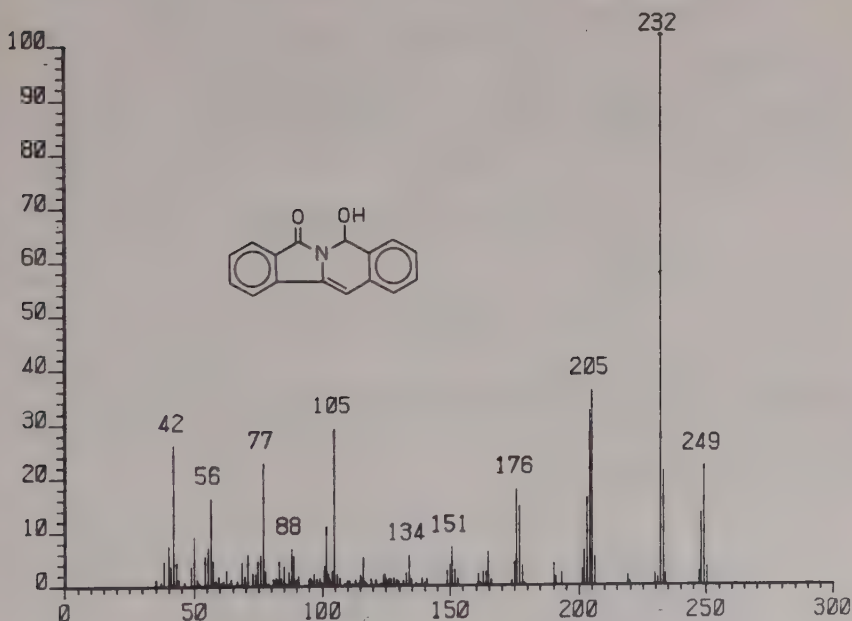
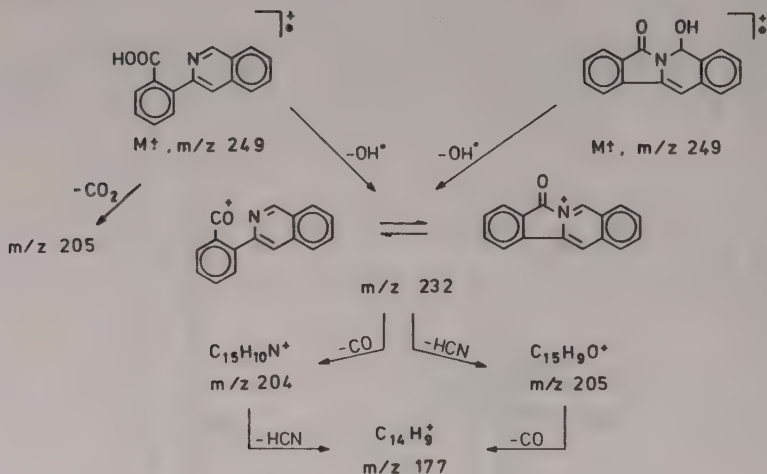


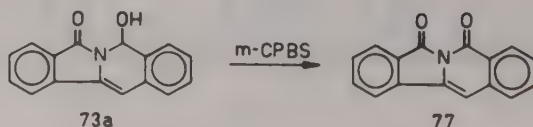
Abbildung 18: Massenspektrum von **73a** (65°C)

vereinbar.

Der im Massenspektrum (Abb. 18) von **73a** enthaltene Molekülionen-peak bei $m/z = 249$ kann nicht als sicherer Nachweis des Molekulargewichts bewertet werden, da **73a** thermisch instabil ist. Oberhalb des Schmp. $132-134^\circ\text{C}$ wird der Tetracyclus in das Isochinolin **74a** umgelagert, das die gleiche Summenformel besitzt. Die Massenspektren von **73a** bei 65°C und **74a** bei 100°C zeigen identische Fragmentationen mit unterschiedlicher relativer Intensität. Entweder wird **73a** im Hochvakuum bereits bei 65°C in **74a** umgelagert oder **73a** und **74a** werden gemäß dem skizzierten Vorschlag identisch abgebaut.



Die Oxidation von **73a** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform führt zum Enimid **77**^{68,73}). Damit ist die Konstitution von **73a** auch auf chemischem Wege bestätigt.



Die Isochinolinyl-benzoesäure **74a** kann in einem Gleichgewicht mit der Betain-Form stehen. Dafür sprechen die unvollständige Extrahierbarkeit aus wäßriger Lösung und breite Banden bei 2420 und 1900 cm^{-1} ⁹⁷⁾ im IR-Spektrum (Abb.19). Die Carbonylbande ist ebenfalls verbreitert.

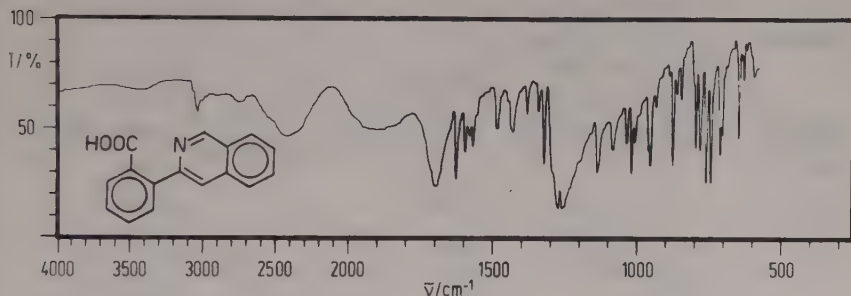


Abbildung 19: IR-Spektrum von **74a** in KBr

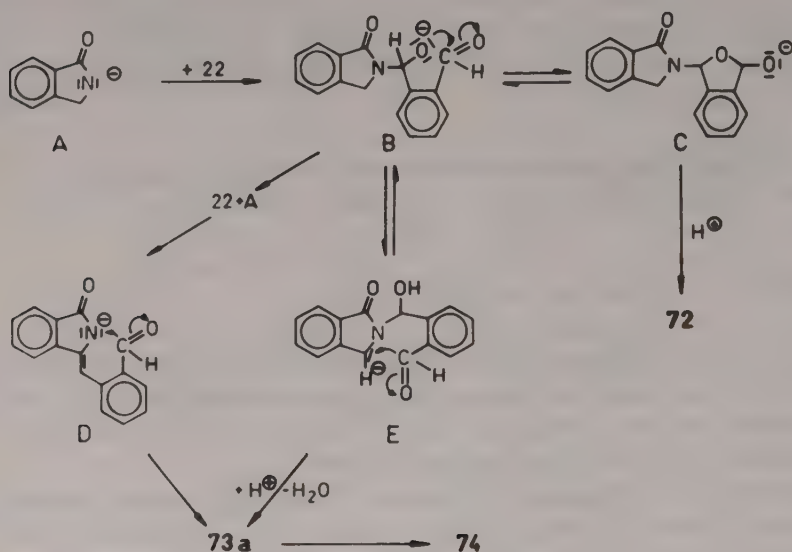
Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) zeigt bei 9.32 ppm ein Singulett für H-1', das hinsichtlich chemischer Verschiebung gut mit einer Isochinolinstruktur vereinbar ist ⁹⁸⁾. Bei 12.6 ppm wird das austauschbare Carbonsäureproton registriert.

Die Struktur von **74a** wird zusätzlich durch die UV-Daten (Methanol: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 219(4.64), 242(4.48, \text{sh}), 282(3.98), 325(3.59)$) gestützt. Sie sind gut vergleichbar mit denen des Nitrils **67** ⁸⁸⁾ (Methanol: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 225(4.65), 242(4.40, \text{sh}), 250(4.35, \text{sh}), 295(3.92), 325\text{nm}(3.62)$) und 3-Phenylisochinolin ⁹⁹⁾ (Ethanol: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 250(4.57), 293(4.12), 326\text{nm}(3.57)$).

74a bildet in verd. Salzsäure bzw. Schwefelsäure ein schwerlösliches Hydrochlorid bzw. Hydrogensulfat. Die Protonierung wird durch die Tieffeldverschiebung von H-1' um 0.5 ppm im Protonenresonanzspektrum belegt. Außerdem lassen sich die Anionen nachweisen. Im IR-Spektrum (KBr) von **74a**·HCl treten die für eine Imoniumstruktur charakteristischen Banden ¹⁰⁰⁾ bei 2600 und 2020 cm^{-1} auf.

Die spektralen Daten des Esters **74b** stehen in Einklang mit der Struktur **74b**: Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) wird bei 3.65 ppm die Methoxygruppe registriert.

Für den Reaktionsverlauf $22 + 68 \rightarrow 72 \rightarrow 73\text{a} \rightarrow 74$ ist folgender Mechanismus zu diskutieren:



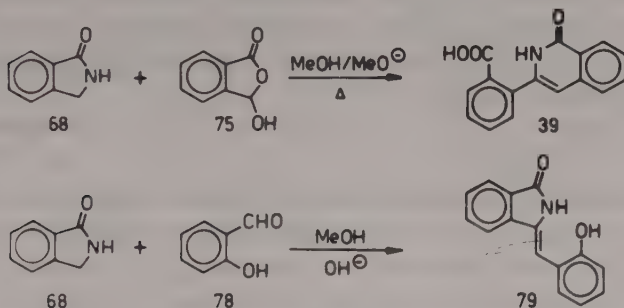
Das Phthalimidin-Anion **A** addiert sich an eine polarisierte Aldehyd-Gruppe unter Bildung von **B**, das im Gleichgewicht steht mit der cyclischen Form **C** und der tautomeren Form **E**.

E könnte nach elektrophilem Angriff des Aldehyds am aktivierten C-3-Atom und anschließender Dehydratisierung zu **73a** cyclisieren.

Die Reaktion $72 \rightarrow 73\text{a}$ ist auch ausgehend von einer Hydrolyse der Additionsprodukte **B, C** oder **E** über **D** denkbar. Dafür sprechen folgende Befunde:

Im Reaktionsansatz der methylatkatalysierten Umsetzung von **72** in Methanol zu **73a** wurden die Phthalaldehyd (**22**) und Phthalimidin (**68**) nachgewiesen, die nur durch Spaltung von **72** entstanden sein

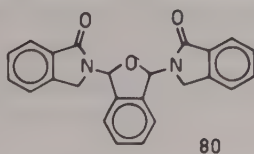
können. Unter gleichen Reaktionsbedingungen erhielt ich aus **68** und Phthalaldehydsäure (**75**) das Isochinolon **39**. Hierbei muß der Angriff des Aldehyds an der Methylengruppe von **68** erfolgt sein, ebenso wie bei der Kondensation von **68** und Salicylaldehyd (**78**) zum Benzylidenphthalimidin **79**¹⁰¹⁾.



Die Isochinoline **74a** und **74b** sind Hydrolyseprodukte von **73a**. In Einklang mit dieser Annahme werden **74a** und **74b** durch methylenkatalysierte Umsetzung von **73a** in Methanol gebildet.

Inwieweit Reaktionen substituierter Phthalaldehyde mit **68** eine präparative Alternative zu den bisher wenig zufriedenstellenden Verfahren zur Synthese von 3-Arylisochinolininen bieten¹⁰²⁾, müßte durch zusätzliche Untersuchungen geklärt werden.

Sowohl Phthalaldehyd (**22**) als auch **72** reagieren mit Phthalimidin (**68**) unter Säurekatalyse zu **80** (Molpeak bei $m/z = 382$).



Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) zeigt zwei Signalgruppen im Intensitätsverhältnis 4:14. Die Methylenprotonen bilden ein AB-System ($J = 16.5\text{Hz}$) bei 3.90 und 4.37 ppm, die übrigen Protonen Multipletts im

Aromatenbereich. Das Signal(e) der O,N-Amidacetalprotonen, das Aussagen zur relativen Konfiguration ermöglichen könnte, ist von den Multipletts der aromatischen Protonen überlagert. Auch nach Aufnahme des Spektrums in anderen Solventien oder Zusatz von Eu(FOD)_3 -Verschiebungsreagenz wird das Signal nicht separiert. Einen Hinweis auf die relative Konfiguration ergibt jedoch das AB-System der Methylenprotonen. Sie sollten aufgrund der unebenen Konformation von Isobenzofuranen nur in der cis-Konfiguration chemisch äquivalent sein.

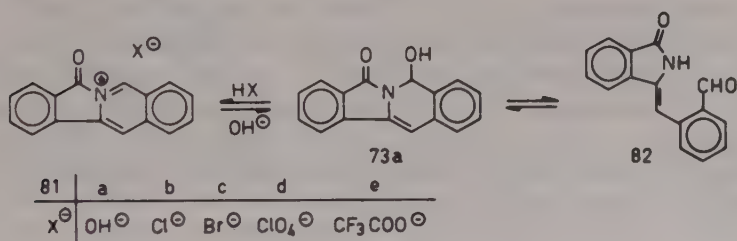
Die aus Phthalaldehyd und Ammoniak erhaltenen Produkte **68**, **69** und die durch Folgereaktionen dargestellten Verbindungen **67**, **72**, **73a** konnten im Reaktionsansatz von Phthalaldehyd und Natriumsulfamid nicht nachgewiesen werden. Dieser Hinweis spricht für die Bildung von Ammoniak aus einer mit Phthalaldehyd und Natriumsulfamid gebildeten Zwischenstufe.

5. Eigenschaften und Reaktionen der N-Acylpseudobase 73a

73a kann aufgrund der Carbinolamid*-Struktur als N-Acyl-Pseudobase betrachtet werden.

Nach *Hantzsch*^{103,104)} sollen unter Pseudobasen¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ "Isomere echter Basen verstanden werden, welche sich von letzteren durch Abwesenheit der eigentlichen Basenreaktion, namentlich durch elektrische Indifferenz unterscheiden...".

Gadamer^{108,109)} postulierte für Carbinolamine ein tautomeres System bestehend aus drei Komponenten, die alle in einem mobilen Gleichgewicht existieren. Auf das Carbinolamid 73a übertragen, besteht das System aus der echten Base 81a, der Pseudobase 73a und dem offenkettigen Amido-Aldehyd 82.

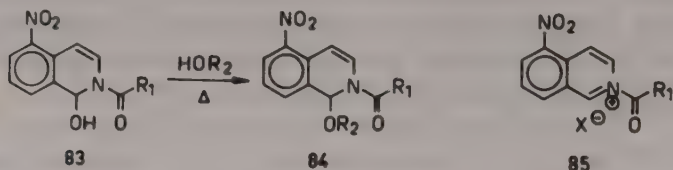


Das Iminiumsalz 81a ist die dissoziierte Form des Carbinolamids 73a. 73a bildet mit dem Amidoaldehyd 82 ein prototropes System (Ring-Ketten-Tautomerie⁸²⁻⁸⁴⁾). Bisher konnte das Postulat eines "Dreitautomeren-Systems" an keinem Beispiel eindeutig belegt werden.

Mit Säuren bilden Carbinolamine Iminiumsalze. Diese Reaktion ist für Pseudobasen ebenso charakteristisch wie die Bildung von O,N-Acetalen mit Alkoholen. Ein Gleichgewicht mit der Aminoaldehyd-Form wurde lediglich für Pseudobasen mit stark elektronenziehender Gruppe am N-Atom nachgewiesen.

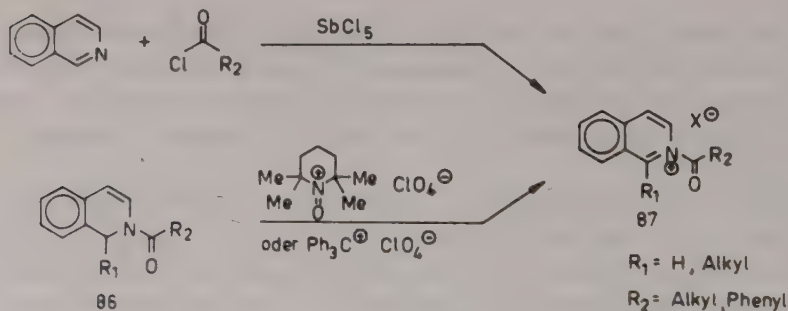
* N-Acyl-carbinolamine wurden bereits von *Uff*¹¹¹⁾ als Carbinolamide bezeichnet.

Carbinolamide mit Isochinolinstruktur sind m.W. nur von *Uff et al*^{110,111)} beschrieben worden. **83** reagiert mit Alkoholen zu O,N-Acetalen **84**. Ob aus **83** Acyliminiumsalze **85** dargestellt werden können, wurde von den Autoren nicht untersucht.



$R_1 = \text{Me, Phe, Subst. Phe}$

N-Acylisochinoliniumsalze^{112,113)}* sind im Gegensatz zu N-Acylpyridiniumsalzen außerordentlich instabile Substanzen, deren Isolierung Schwierigkeiten bereitet¹¹⁷⁾. Russischen Arbeitsgruppen¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾** gelang es (1978) kristalline Acyliminiumsalze vom Isochinolintyp **87** aus Isochinolin und Acylhalogeniden in Gegenwart einer Lewisäure bzw. durch Dehydrierung von N-Acyl-1,2-dihydroisochinolin **86** zu gewinnen.



* Übersichtsarbeiten zu N-Acylpyridinium- und quartären Isochinoliniumsalzen

** Frau Roose-Kronenberg, Institut für Pharmazie der FU-Berlin, danke ich für die Übersetzung der russischen Literatur

Für die Darstellung von N-Acylisochinoliniumsalzen aus Carbinolamiden gibt es kein Beispiel.

Das Carbinolamid **73a** ist thermisch labil. Oberhalb des Schmp. 132-134°C der blaßgelben Verbindung entsteht kurzzeitig eine intensiv gelb gefärbte Schmelze, aus der das farblose Isochinolin **74a** kristallisiert. Die Gelbfärbung der Schmelze ist als Indiz für eine Dissoziation zur instabilen Zwischenstufe **81a** zu werten. Bedingt durch die hohe Aromatisierungstendenz des Isochinolinium-Kations erfolgt Spaltung der Amidbindung und Bildung von **74a**. Eine thermische Dissoziation, die zu Acyliminiumhydroxiden führt, wurde für Carbinolamide mit Isoindolstruktur beschrieben¹¹⁸⁾.



Die Frage, ob in neutralem Milieu die prototrope Umwandlung **73a** $\rightleftharpoons$ **82** erzwungen werden kann, muß ich offen lassen. Die Auftrennung der durch Erhitzen von **73a** in wäßrigem Aceton oder Dioxan erhaltenen Reaktionsgemische gelang mir nicht. NMR-spektroskopisch läßt sich in Lösungen von **73a** bei Raumtemperatur keine Gleichgewichtseinstellung **73a** $\rightleftharpoons$ **82** oder **73a** $\rightleftharpoons$ **81a** nachweisen, da kein Signal im Bereich von 9-10 ppm erscheint. Auch nach 24h zeigt das Spektrum in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ nur die Signale des Carbinolamids **73a**. Das in CF_3COOD erhaltene Spektrum von **73a** ist nur mit der Struktur eines Acyliminiumsalzes **81e** vereinbar: zwei Singulettts bei 9.82 (H-7) und 8.51 ppm (H-12) sowie Multiplettts im Bereich 8.6-7.8 ppm.

Das UV-Spektrum von **73a**, in Methanol gemessen, zeigt Maxima bei 230 und 345 nm, während in konz. Schwefelsäure durch Salz-bildung eine bathochrome Verschiebung (Maxima bei 270 und 454 nm) erfolgt (Abb. 20).

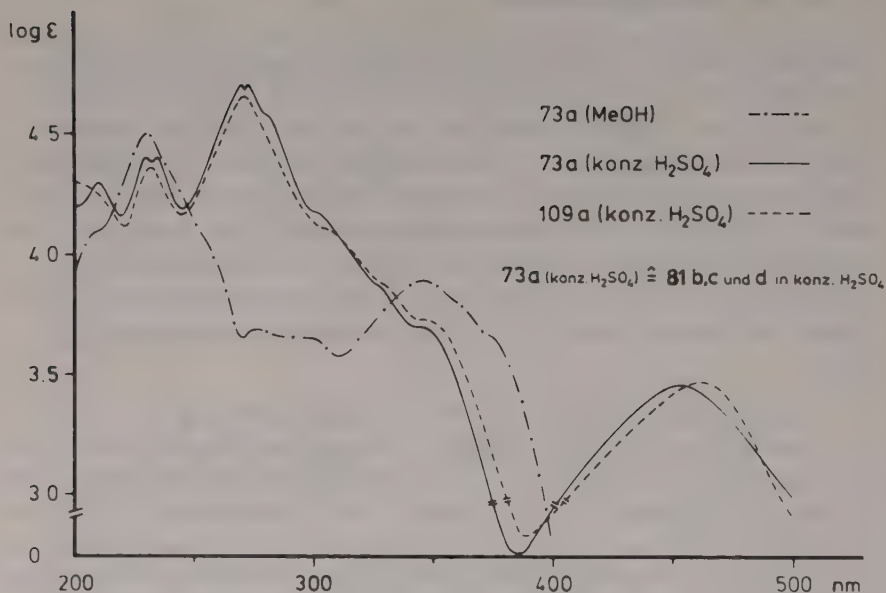
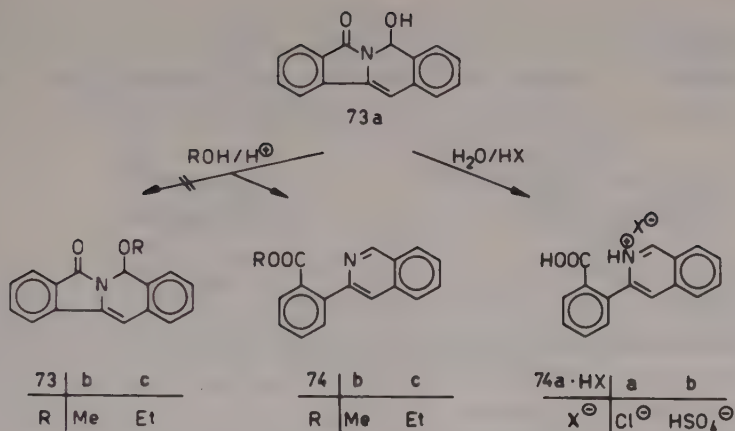


Abbildung 20: UV-Spektren von **73a** und **109a**

Bei säurekatalysierten Reaktionen von **73a** in Alkoholen oder Wasser ist die vorübergehende Gelbfärbung der Reaktionsansätze ebenfalls ein Indiz für das Auftreten instabiler Zwischenstufen mit Acyliminiumstruktur.

Nicht die O,N-Acetale **73b,c**, sondern die Ester **74b,c** wurden nach Einleiten von Chlorwasserstoff in alkoholische Lösungen von **73a** isoliert. Auch ohne Zusatz von Säure erfolgt keine O,N-Acetal-Bildung. Damit unterscheidet sich **73a** von dem durch *Uff* dargestellten Carbinolamid **83**, das in Alkoholen O,N-Acetale bildet.

Aus Lösungen von **73a** in verdünnten Mineralsäuren kristallisieren die Salze von **74a** aus.



Die Isolierung der gelben Acyliminiumsalze **81b,c** in stabiler, kristalliner Form gelang mir nach Zutropfen von Thionylchlorid bzw. -bromid in Tetrahydrofuranlösungen von **73a**. **81d** wurde aus **73a** und 70proz. Perchlorsäure in 23proz. Ausbeute dargestellt. Allen gemein ist eine intensive Carbonylbande im IR-Spektrum (Abb. 21) bei 1815 (**81b**) bzw. 1805 cm^{-1} (**81c,d**) und zwei Nebenzahlen im Abstand von ca. 30 cm^{-1} bei höherer bzw. tieferer Wellenzahl.

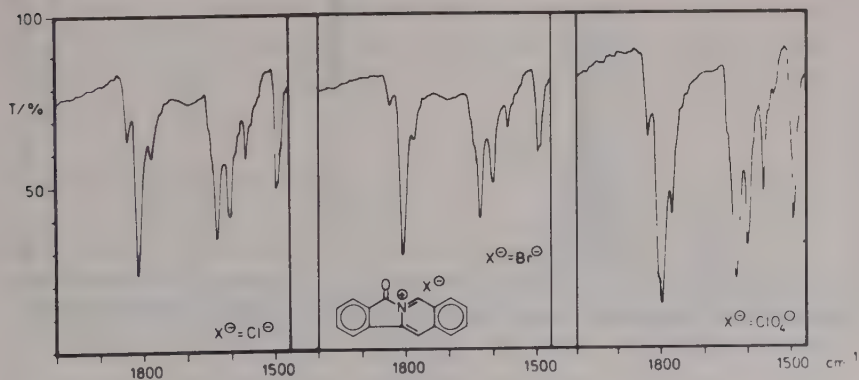
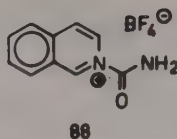
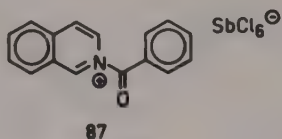


Abbildung 21: Ausschnitte aus den IR-Spektren von **81b,c,d** in KBr

Carbonylbanden bei ähnlicher Frequenz wurden auch für die vergleichbaren Strukturen **88**¹¹⁹⁾ bei 1795 cm⁻¹ und **87**¹¹⁷⁾ bei 1780 cm⁻¹ gefunden.



Die im Protonenresonanzspektrum (Abb.22) von **81d** bei 10.0 und 8.73 ppm registrierten Singulett sind den Protonen in 7- und 12-Stellung zuzuordnen. Das Signal für H-12 wird durch die Salzbildung stark paramagnetisch verschoben, während H-7 bei für

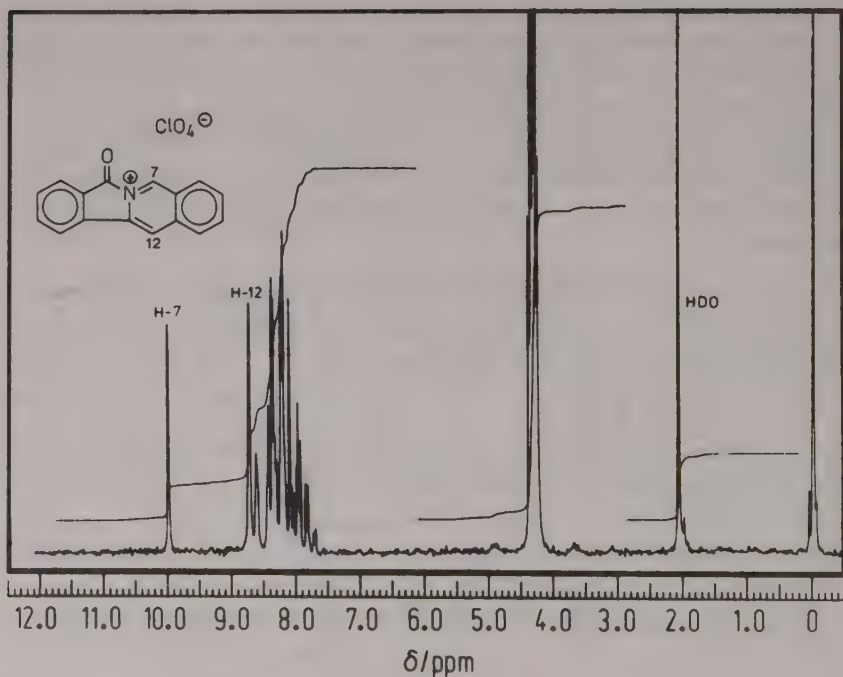
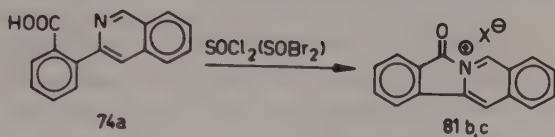


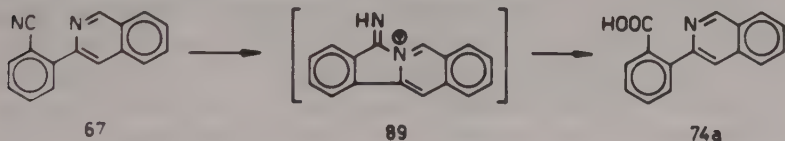
Abbildung 22: ¹H-NMR-Spektrum von **81d** in CD₃NO₂

Isochinoliniumsalze typischer Frequenz^{98,113)} absorbiert.



Die Acyliminiumsalze **81b,c** lassen sich auch durch Cyclisierung der Carbonsäure **74a** mit Thionylchlorid bzw. -bromid erhalten. Allerdings sind die Ausbeuten geringer und die Bildung von Isochinolinium-halogeniden **74a**·HX nicht vermeidbar.

Das Nitril **67** wird in verd. Salzsäure bei Raumtemperatur schnell zu **74a**·HCl hydrolysiert. Dabei tritt wiederum eine Gelbfärbung der Lösung auf, die darauf hindeutet, daß die Hydrolyse möglicherweise über das Iminiumsalz **89** läuft.



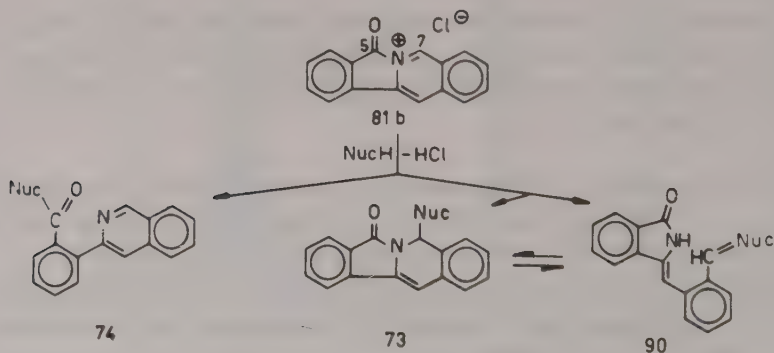
Der Versuch, die Zwischenstufe **89** durch Lösen des Nitrils **67** in CF_3COOD NMR-spektroskopisch nachzuweisen, mißlang. Es bildete sich ein amorpher orangefarbener Niederschlag, der nicht abgetrennt werden konnte.

Umsetzungen von Carbinolaminen mit C- und N-Nucleophilen, die sowohl cyclische als ringoffene Produkte liefern, sind vielfach beschrieben^{105,120)}. Meine Versuche, Kondensationsprodukte des Carbinolamids **73a** mit Nucleophilen darzustellen, blieben erfolglos. Mit Hydroxylamin·HCl, 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder Natriumsulfamid tritt bei Raumtemperatur keine Reaktion ein, während in der Siedehitze (Methanol oder Ethanol) die Amidbindung unter Bildung der Säure **74a** bzw. Ester **74b,c** gespalten wird.

6. Acyliminiumsalze: Eigenschaften und Reaktionen

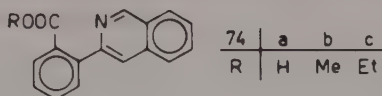
Die Salze **81 b,c** und **d** sind unter Feuchtigkeitsausschluß mehrere Wochen haltbar. Die Reaktivität gegenüber Nucleophilen nimmt vom Chlorid zum Perchlorat ab. Über eine geringere Hydrolyseempfindlichkeit der Perchlorate von Acyliminiumsalzen mit 1*H*-Isoindolstruktur wurde bereits berichtet¹¹⁸⁾. Der Reaktivitätsunterschied könnte durch partielle Radikalbildung des Chlorids bedingt sein. *Sheinkman et al*¹¹⁷⁾ vermuten aufgrund von Leitfähigkeits- und ESR-spektroskopischen Messungen an N-Acylisochinoliumchloriden "eine Bildung von Komplexen mit Ladungsübertragung, die weiter in Radikale zerfallen." Zur Untersuchung des Reaktionsverhaltens gegenüber Nucleophilen wurde daher das Chlorid **81b** verwendet.

Für nucleophile Reaktionen bieten sich als elektrophile Zentren die C-Atome 5 und 7 an. Ein Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff führt unter Spaltung der Amidbindung zur Bildung von Isochinolininen **74**. Eine Addition des Nucleophils an C-7 kann unter Erhaltung des tetracyclischen Ringsystems **73** oder unter Ringöffnung **90** ergeben. **73** und **90** sind Ring-Ketten-Tautomere.



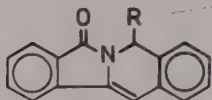
81b löst sich unter Entfärbung in Methanol oder Ethanol. Dabei werden die Ester **74b,c** gebildet. Die Reaktion mit Alkoholaten

in THF führt nicht zu O,N-Acetalen **73b,c**, sondern ebenfalls zu Estern **74b,c**. Mit Wasser reagiert **81b** zur Benzoesäure **74a**, mit verdünnter Salzsäure entsteht dessen Hydrochlorid.



Bei Einwirkung von Natronlauge auf **81b** läuft die Reaktion über die N-Acylpseudobase **73a** zum Benzoesäure-Derivat **74a**. Im Zweiphasensystem Ether/wäßr. Natronlauge kann **73a** aus der Etherphase isoliert werden.

Bei Umsetzungen von **81b** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Natriumsulfamid und Aceton bleibt die tetracyclische Struktur erhalten. Addition des entsprechenden Nucleophils führt zum Aminal **73d**, Amidal **73e** bzw. zur Acetonylverbindung **73g**.



73	R
a	OH
b	OMe
c	OEt
d	NH-NH- 
e	NH-SO ₂ -NH ₂
f	NH-SO ₂ -N=CH-N(Me) ₂
g	CH ₂ - 

Bemerkenswert ist, daß die Reaktion von **81b** mit Aceton ohne Zusatz eines Protonenfängers erfolgt. Umsetzungen von N-Methylisochinoliniumsalzen mit Aceton werden in der Regel unter Zusatz einer Base durchgeführt^{113,120)}. In Gegenwart von Kaliumcarbonat läßt sich die Ausbeute an **73g** nicht steigern und die Bildung des Nebenprodukts **74a**·HCl nicht verhindern.

Im IR-Spektrum des Phenylhydrazin-Derivats **73d** treten eine NH-Bande (3330 cm^{-1}) und eine CO-Valenzschwingung bei 1695 cm^{-1} auf.

Das Protonenresonanzspektrum (Abb.23) zeigt drei für die tetracyclische Struktur **73d** charakteristische Signale. H-12(c) erscheint bei 6.97 ppm als Singulett und das Aminoal-H-7(d) spaltet aufgrund Kopplung mit dem benachbarten Hydrazinproton (6.1 ppm, $J = 3.6\text{ Hz}$) zum Dublett (6.55 ppm, $J = 3.6\text{ Hz}$, s nach D-Austausch) auf. Die Hydrazinprotonen koppeln nicht miteinander. Das phenylsubstituierte NH wird als Singulett bei 9.66 ppm registriert.

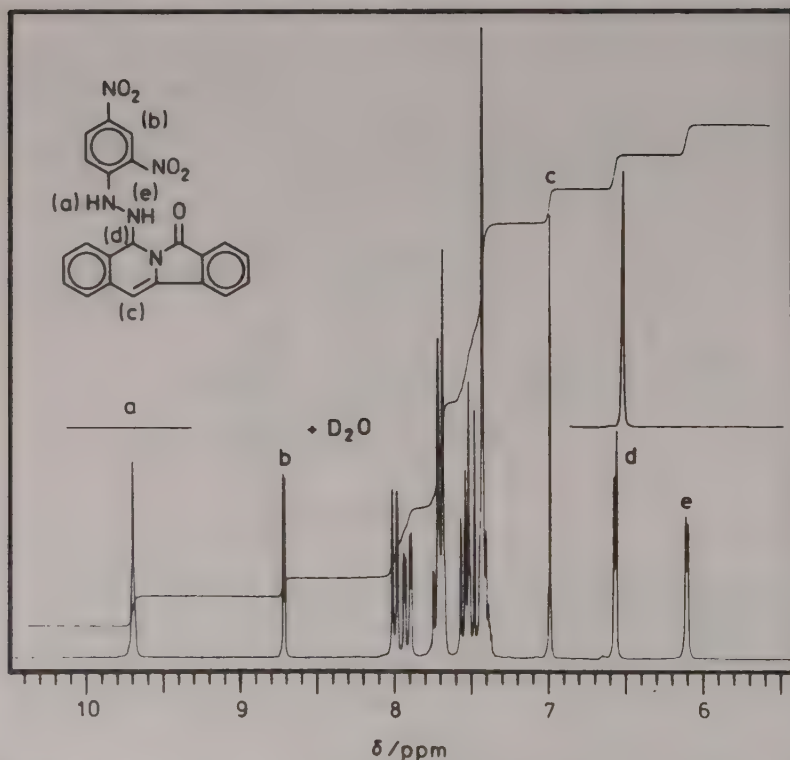


Abbildung 23: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **73d** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Ein Gleichgewicht mit dem ringoffenen Phenylhydrazon (Typ **90**) liegt nicht vor, da ein zu erwartendes Aldiminprotonen-Signal über 8 ppm fehlt. Auch bei Aufnahme des Spektrums mehrere Stunden nach dem Lösen kann die offenkettige Struktur nicht nachgewiesen werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO) des Sulfamidderivats **73e** zeigt nur Signale des Amidals: H-7 tritt bei 6.79 ppm als Dublett ($J = 8.2\text{Hz}$, s nach Austausch) auf.

Zur Charakterisierung der freien Sulfamidgruppe ($\delta/\text{ppm} = 6.45$) in **73e** eignet sich wiederum die Kondensation mit DMF-Acetal. Dabei entsteht das Amidin **73f**, eine bei Tageslicht im kristallinen Zustand intensiv fluoreszierende Substanz.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **73g** (Abb. 24) zeigt ein ABX-System für das Methin- und die Methylenprotonen. Das Proton in 7-Stellung (X-Teil) liefert vier Signale nahezu gleicher Intensität um 6.02 ppm, während die Methylenprotonen (AB-Teil) zufällig zwei

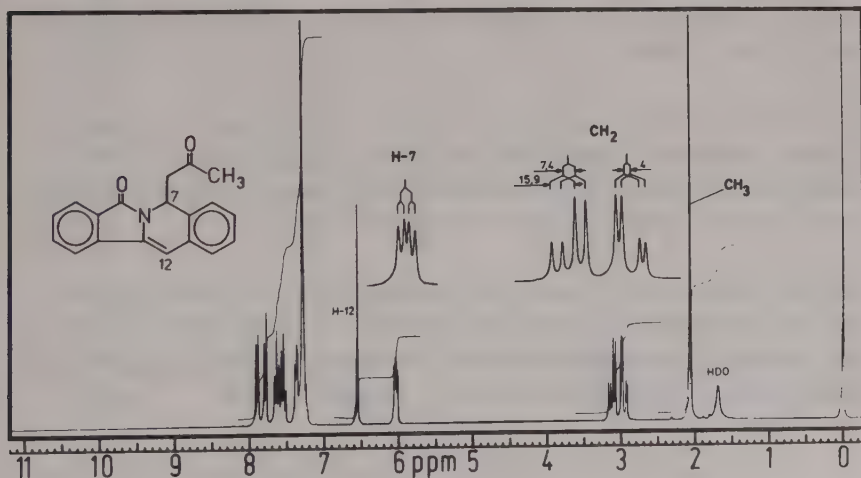
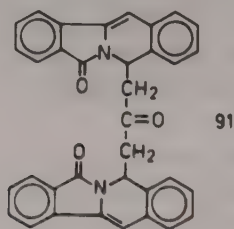


Abbildung 24: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **73g** in CDCl_3

Quartetts um 3.06 ppm beschreiben ($J_{AB} = 15.9\text{Hz}$, $J_{AX} = 7.4\text{Hz}$, $J_{BX} = 4.0\text{Hz}$).

Bei Reaktionen von N-Methyl-isochinoliniumsalzen mit Aceton können auch beide Methylgruppen des Acetons an der Reaktion beteiligt sein und Bisprodukte entstehen¹²⁰⁾.

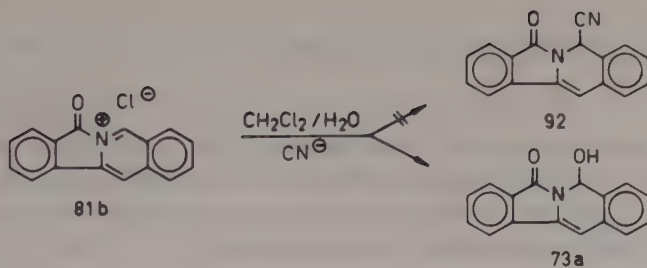
91 wurde weder aus **81b** und der Acetonylverbindung **73g** noch durch Umsetzung von **81b** mit unterschüssigem Aceton in Tetrahydrofuran gebildet.



Auf die identische Grundstruktur der Additionsprodukte **73 a,d,e** und **g** weisen auch die UV-Spektren hin, die ähnlichen Kurvenverlauf zeigen (siehe Abb.25)

Die Verbindungen **73 d** und **e** sind im Gegensatz zur Acetonylverbindung **73g** hydrolyseempfindlich. Die Hydrolyse läuft, wie NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde, über die N-Acylpseudo-base **73a** zur Isochinolinyl-benzoesäure **74a**.

Ich untersuchte auch das Reaktionsverhalten des Acyliminiumsalzes **81b** gegen Ammoniak, Dimethylamin, freies Hydroxylamin¹²¹⁾ und Hydrazin. Dabei erhielt ich komplexe Reaktionsgemische, aus denen kein einheitliches Produkt isoliert wurde.



Auch die Reissert-Verbindung¹²²⁾ **92** ließ sich unter Standardbedingungen (Zweiphasensystem) nicht darstellen. Aus dem Gemisch konnte nur das Carbinolamid **73a** isoliert werden.

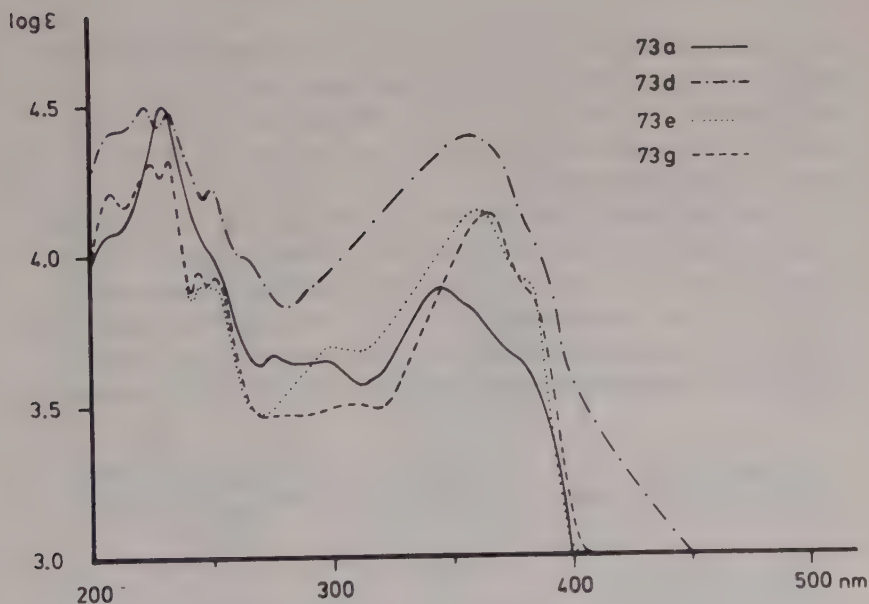
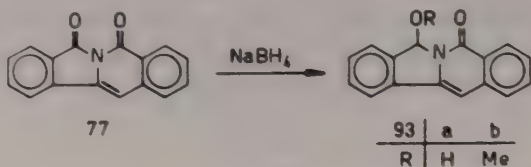


Abbildung 25: UV-Spektren von **73 a,d,e** und **g** in Methanol

7. Ein mit 73a isomeres Carbinolamid

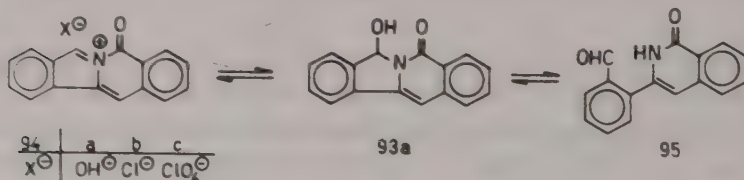
Speckamp et al.^{123,124)} beschrieben die Reduktion von N-substituierten Succinimiden zu O,N-Amidacetalen mit überschüssigem Natriumborhydrid in wäßrigem Ethanol. Durch Einstellung der Reaktionslösung auf pH 8-10 und Eiskühlung wird die Bildung von Nebenprodukten weitgehend ausgeschlossen.



Die analoge Umsetzung des Imids **77**^{68,73)} mit Natriumborhydrid lieferte das mit 73a isomere Carbinolamid **93a**.

Das IR-Spektrum zeigt außer einer OH-Bande (3230 cm^{-1}) bei 1655 cm^{-1} eine Amidcarbonylbande, die gut mit einer Isochinolonstruktur vereinbar ist¹²⁵⁾.

Im Protonenresonanzspektrum (Abb. 26) werden bei 7.27 ppm ein Singulett für H-12 und bei 6.82 ppm ein Dublett ($J = 7.3\text{ Hz}$, s nach D_2O -Austausch) für das O,N-Acetalproton registriert. Das Dublett der OH-Protonen (7.32 ppm) verschwindet nach Zugabe von D_2O . Eine Gleichgewichtseinstellung $93a \rightleftharpoons 94a$ oder $93a \rightleftharpoons 95$ ist NMR-spektroskopisch auch nach 72h nicht nachweisbar.



Bemerkenswert ist der Farbunterschied zwischen der farblosen Verbindung **93a** und der blaßgelben N-Acylpseudobase **73a**. Das UV-Spektrum von **93a** zeigt im Vergleich zu **73a** Absorptions-

maxima bei kürzerer Wellenlänge, die den Farbunterschied erklären dürften.

Im Unterschied zur N-Acylpseudobase **73a** gelang die Darstellung eines Acyliminiumsalzes **94** aus **93a** weder mit Säuren noch Säurechloriden. **93a** löst sich unter Violettfärbung in konz. Schwefelsäure, aus der es nach Verdünnen mit Wasser unverändert zurück erhalten wird. Die CF_3COOD -Lösung ist farblos. Das ^1H -NMR-Spektrum in diesem Solvens liefert keine detaillierten Informationen: breite Multipletts bei 7.3-9.2 ppm. Mit Thionylchlorid

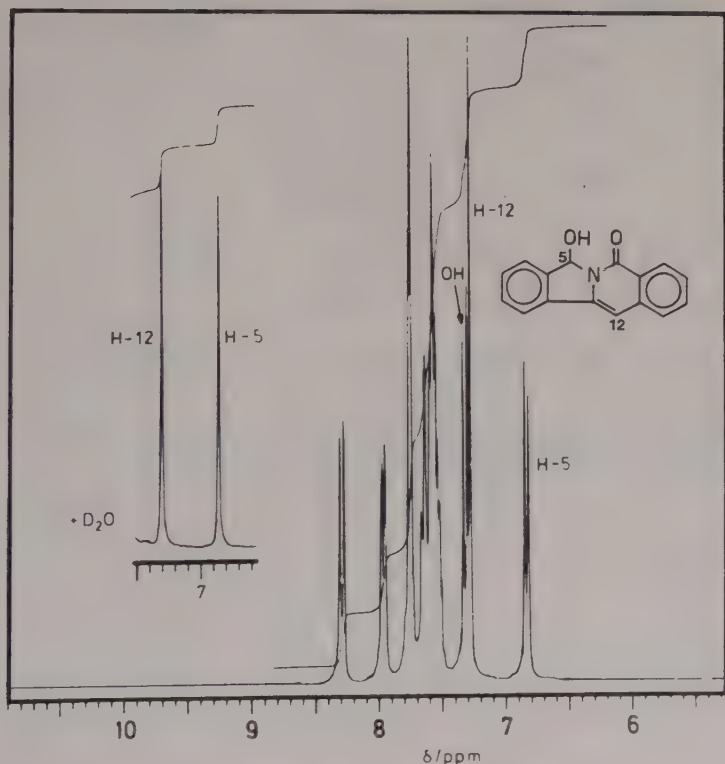
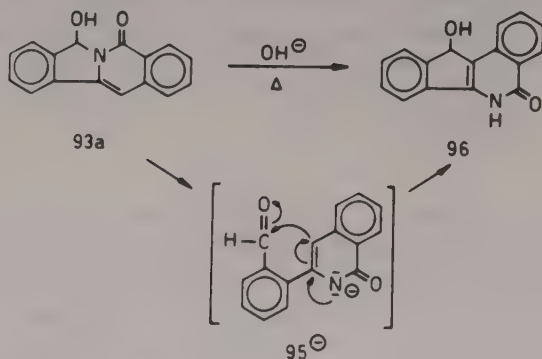


Abbildung 26: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum(Ausschnitt) von **93a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

erfolgt in Chloroform bei Raumtemperatur keine Reaktion.

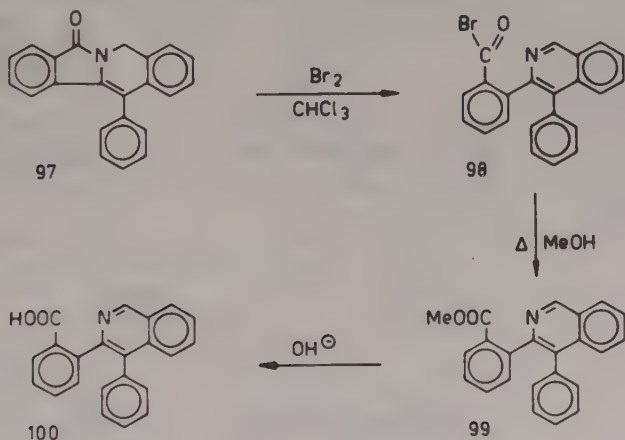
Beim Erhitzen des Carbinolamids **93a** in Methanol unter Zusatz katalytischer Mengen 6N-Salzsäure ist dc ein einheitliches Produkt nachweisbar, bei dem es sich um das O,N-Acetal **93b** oder den Aldehyd **95** handeln könnte. Die Isolierung gelang nicht, da bereits nach Einengen i. Vak. bei Raumtemperatur wieder **93a** vorlag.



Erhitzen von **93a** in verd. Natronlauge liefert das bekannte Isochinolon **96**⁷⁷⁾. Möglicherweise läuft die Reaktion über den Aldehyd **95[⊖]**. Vergleichbare elektrophile Substitutionen an C-4 von Isocarbostyriolen sind bereits beschrieben¹²⁶⁾.

8. 5-Oxo-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-bromide - in der Literatur als Isochinolinyl-benzoesäurebromide beschrieben

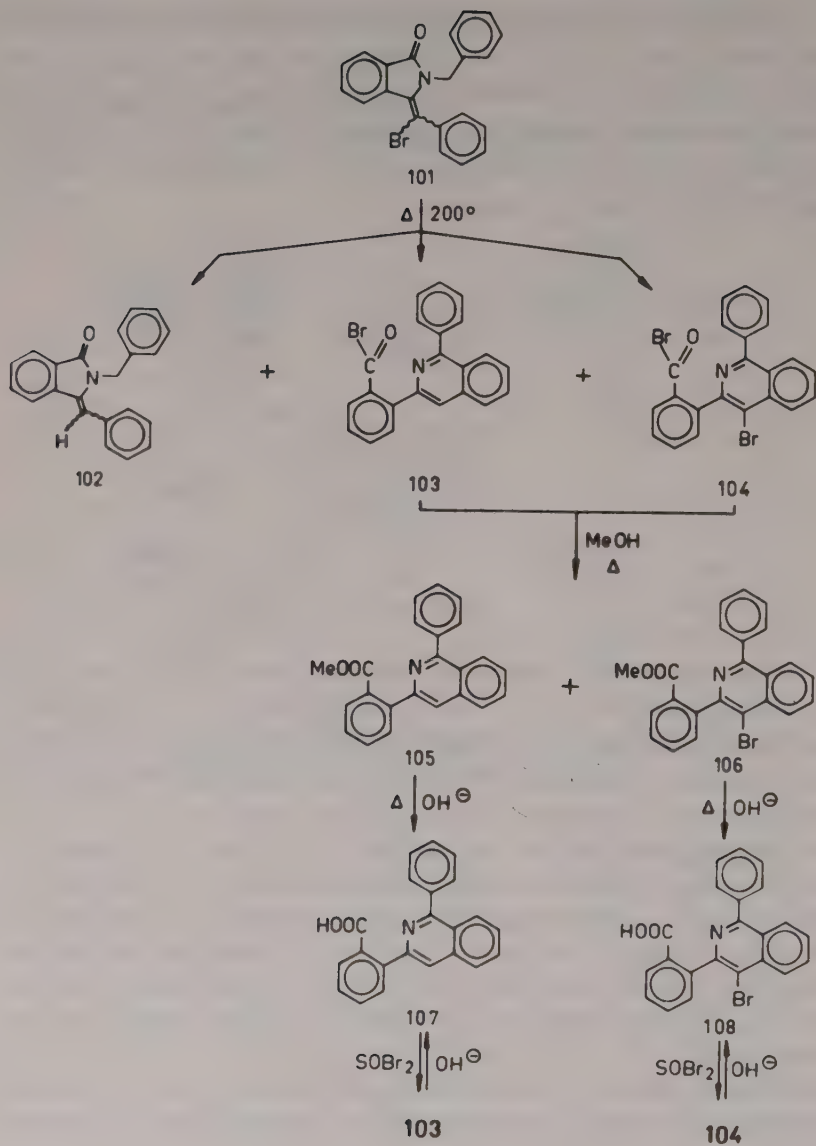
Marsili und Scartoni^{127,128)} stellten ausgehend von Benzylidenphthalid in einer mehrstufigen Synthese 3-Isochinolinyl-benzoesäurederivate dar, die zusätzlich in 1- und 4-Stellung des Heterocyclus substituiert sind.



Das Säurebromid **98** ist aus dem Isoindoloisochinolin **97** und Brom in Chloroform zugänglich. **103** und **104** fallen nach Thermolyse des Brombenzylidenphthalimidins **101** als Gemisch an.

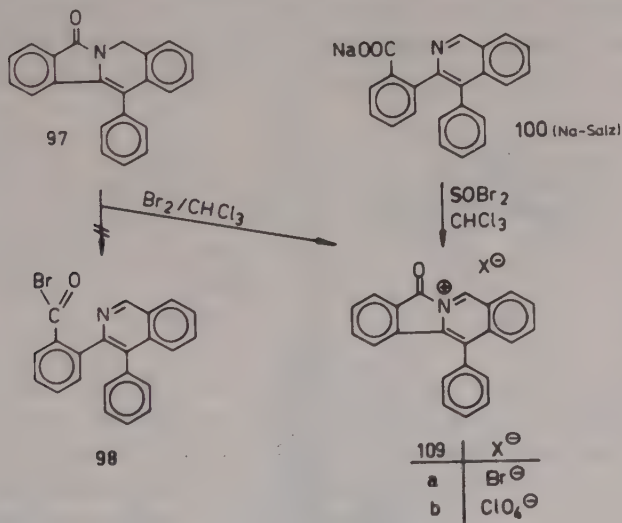
Die Säurebromide **98**, **103** und **104** werden als gelbe in Chloroform und Essigester unlösliche Verbindungen beschrieben. Andererseits sind die daraus zugänglichen Säuren **100**, **107** und **108** sowie ihre Ester **99**, **105** und **106** farblose in diesen Solventien gut lösliche Verbindungen. **103** und **104** sollen auch durch Behandeln der zugehörigen Säuren **107** bzw. **108** mit Thionylbromid zugänglich sein.

98, **103** und **104** sind unzureichend charakterisiert. Die Strukturzuordnung basiert auf dem IR-Spektrum (Nujol), das eine Carbo-



nylbande bei 1810 cm^{-1} zeigt. UV- und NMR-Daten fehlen, ebenso Angaben zum Schmp..

Diese Befunde (unterschiedliche Löslichkeit und Farbigkeit von Derivaten der gleichen Säure) widersprechen meinen an ähnlichen Strukturen erhaltenen Ergebnissen und favorisieren eine Acyliminium- **109,111** und **112** gegenüber einer Säurebromidstruktur **98,103** und **104**. Ich habe daher die Vorschriften von *Marsili* und *Seartoni* nachgearbeitet, um durch zusätzliche spektroskopische Untersuchungen die Konstitution der Säurebromide **98,103** und **104** zu überprüfen.



Anders als in Nujol zeigt das IR-Spektrum in KBr außer der Bande bei 1810 cm^{-1} , die die Autoren dem Säurebromid **98** zuordnen, eine weitere bei 1795 cm^{-1} . Eine Aufspaltung der Carbonylbande hatte ich auch bei den Acyliminiumsalzen **81** beobachtet.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 27) dieser orangeroten Verbindungen, gemessen in CD_3NO_2 , erscheint bei 10.1 ppm ein scharfes Singulett,

das dem heteroaromatischen Proton zuzuordnen ist. Die Tieffeldverschiebung ist besser mit einem Acyliminiumsalz **109a** als mit einem Säurebromid **98** vereinbar. Vergleichsweise wird für H-1' des Esters **99** in $[D_6]DMSO$ ein Singulett bei 9.19 ppm registriert. Das Dublett bei 8.76 ppm wird wahrscheinlich durch H-8 verursacht, das Multiplett bei 6.75 ppm durch H-1¹²⁸⁾, da der Aromat in 12-Stellung eine Abschirmung bewirkt.

Das Elektronenspektrum in konz. Schwefelsäure (siehe Abb. 20, S. 56) ist gut mit dem des Acyliminiumsalzes **81d** vergleichbar. Der Methylester **99**, dessen UV-Daten denen des Esters **74b** gleichen,

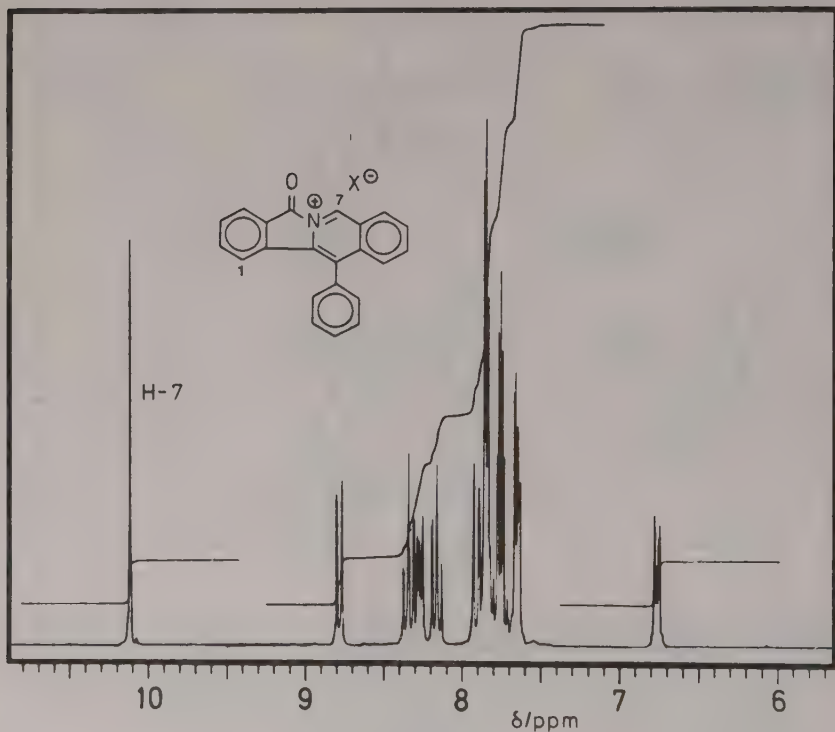
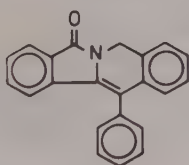


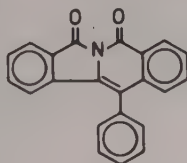
Abbildung 27: 250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **109a** in CD_3NO_2

absorbiert in Methanol bei wesentlich kürzerer Wellenlänge. Das Säurebromid **98** dürfte, auch in protonierter Form, gegenüber dem Ester **99** keine derartig große Wellenlängendifferenz der Absorptionsmaxima zeigen. So führt vergleichsweise die Protonierung von 3-Phenylisochinolin zu einer bathochromen Verschiebung des langwelligsten Maximums um lediglich 28 nm⁹⁹⁾.

Ein weiterer Beleg für Struktur **109a** ist der Austausch des Bromid- gegen ein Perchlorat-Anion, da diese Umsalzung beim Säurebromid **98** nicht möglich ist. Die Umsetzung von **109a** mit Silberperchlorat in Nitromethan lieferte **109b** als orangerote Kristalle. Dabei erfolgt keine Reaktion des Iminiums Salzes mit dem Lösungsmittel. UV-, IR- und NMR-Spektren des Perchlorats **109b** sind gut mit denen des Bromids **109a** vergleichbar und die Elementaranalyse ergibt die für **109b** zu erwartende Bruttoformel.



97



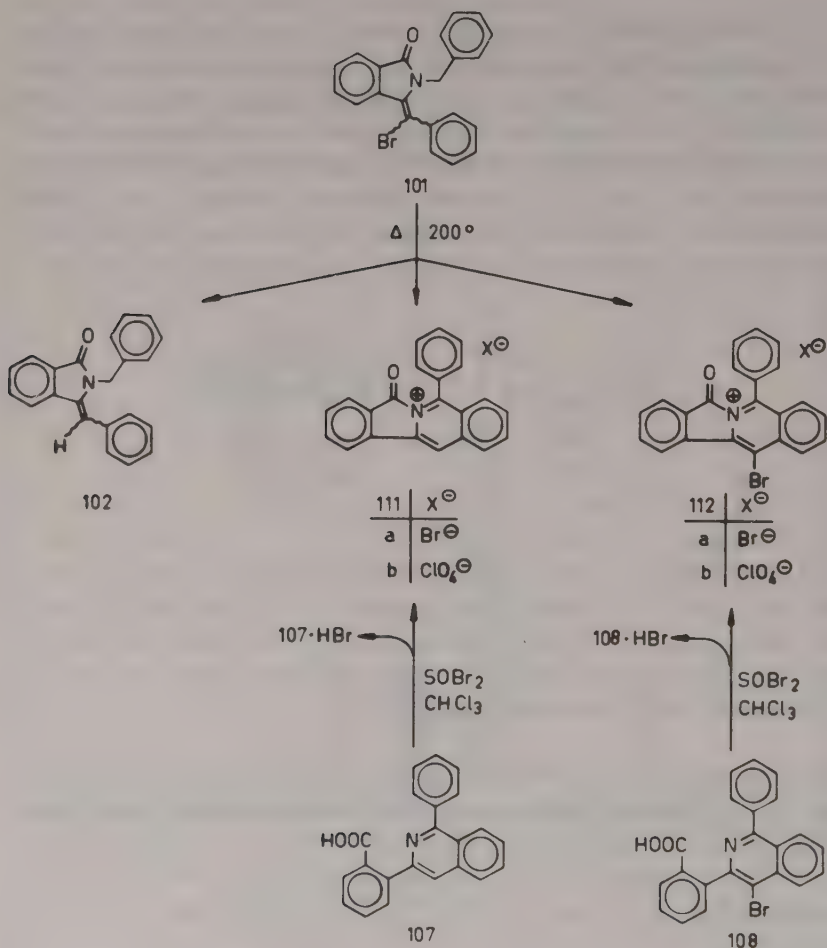
110

Das Massenspektrum des Perchlorats zeigt außer einem Signal bei $m/z = 308$ (M^+ des Kations) Peaks bei M^++1 und M^++15 , die auf eine thermische Disproportionierung zu **97** und **110** hinweisen. Derartige Disproportionierungen von quartären Isochinoliniumsalzen sind nicht ungewöhnlich^{129,113)}.

Das Acyliminiumsalz **109a** konnte ich auch aus dem Natriumsalz von **100** und Thionylbromid in Chloroform darstellen. Die Umsetzung wurde mit dem Natriumsalz durchgeführt, da es durch Umkristallisation aus 5proz. Natronlauge leichter als die Säure zugänglich ist. Weiterhin wird die Bildung von **100**·HBr zurückgedrängt.

Das von den italienischen Autoren durch Thermolyse von **101** erhaltene Gemisch von **103** und **104** zeigt im IR-Spektrum (KBr) ebenfalls eine angespaltene Carbonylbande bei 1810 cm^{-1} .

Nach Anionenaustausch erhielt ich ein Gemisch der Perchlorate **111b** und **112b**, dessen IR-Spektrum mit Ausnahme der Bereiche $1050\text{--}1120\text{ cm}^{-1}$ und $620\text{--}630\text{ cm}^{-1}$ (Perchlorat-Banden¹³⁰⁾) mit dem



des Bromid-Gemisches große Ähnlichkeit aufweist. Das Protonenresonanzspektrum des Perchloratgemisches (Abb.28) enthält Signale im nicht ganzzahligen Intensitätsverhältnis: zwei angespaltene Dubletts bei 8.78 und 9.13 ppm sowie ein scharfes Singulett bei 8.91 ppm. Das Singulett kann nur H-12 in **111b** zugeordnet werden. Die beiden Dubletts könnten durch Protonen des Perchlorats **112b** verursacht sein, weil sie gleiche jedoch vom Singulett bei 8.91 ppm abweichende Intensität haben.

Um die beiden Dubletts sicher zuzuordnen, setzte ich die Säuren

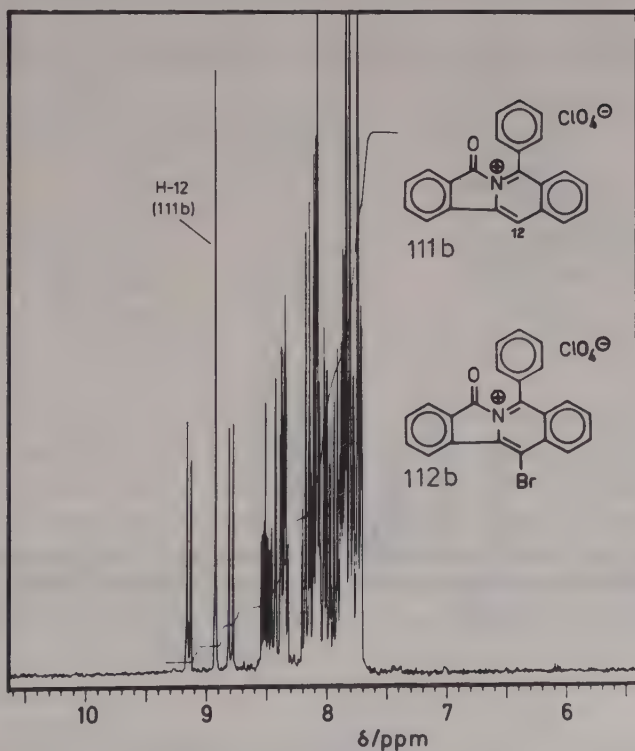


Abbildung 28: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) des Perchloratgemisches **111b** und **112b** in CD_3NO_2

107 und **108** entsprechend der Vorschrift von *Marsili* und *Scartoni* getrennt mit Thionylbromid in Chloroform um. Dabei erhielt ich, abweichend von den Angaben der Autoren, neben den Acyliminiumsalzen **111a** und **112a** auch die Hydrobromide von **107** und **108**, die sich nicht abtrennen ließen.

Das IR-Spektrum des Gemisches aus **111a** und **107**·HBr zeigt Carboxylbanden bei 1810 cm^{-1} (angespalten) und 1690 cm^{-1} . Die Verunreinigung von **112a** mit **108**·HBr ist, wie das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 29) zeigt, geringer. Die beiden Dubletts bei 8.78 und 9.13 ppm belegen, daß die getroffene Zuordnung der Signale im Spektrum des Perchloratgemisches aus **111b** und **112b** zutrifft.

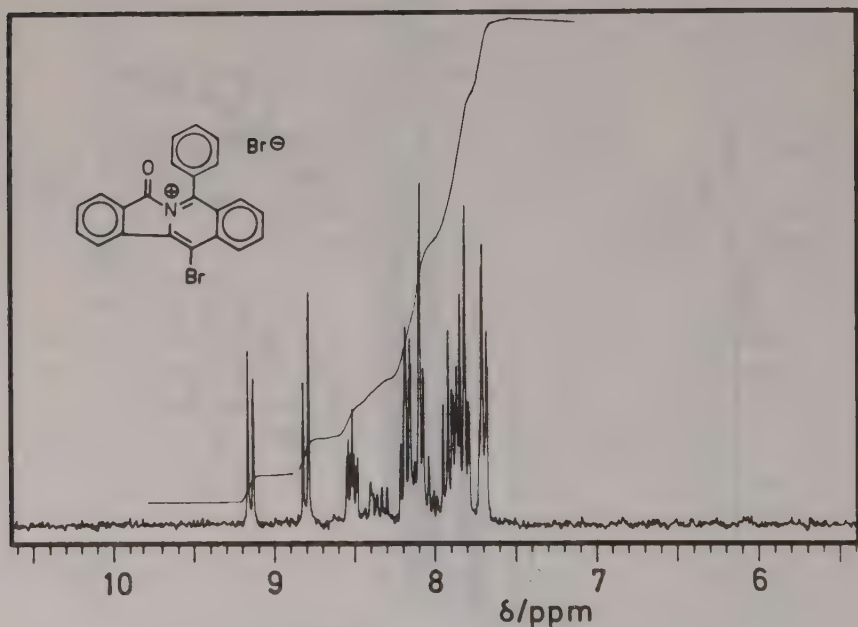
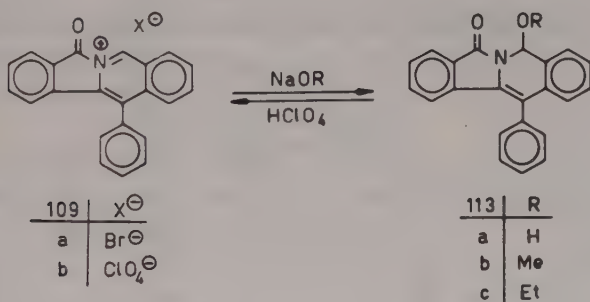


Abbildung 29: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **112a** (verunreinigt mit **108**·HBr) in CD_3NO_2

9. Zur Reaktion des Acyliminiumsalzes **109a** mit Nucleophilen

Als Beleg für die Säurebromidstruktur **98** führen *Marsili* und *Scartoni* die Umsetzung in siedendem Methanol zum Ester **99** an. Diese Reaktion ist auch für eine Acyliminiumverbindung zu erwarten. Wird **109a** bei Raumtemperatur in Methanol gelöst, so ist dc neben **99** eine intensiv fluorescierende Verbindung nachweisbar. Sie läßt sich auch aus **109a** und Natriummethylat in absol. Tetrahydrofuran darstellen und als O,N-Acetal **113b** identifizieren. **109a** unterscheidet sich somit vom Acyliminiumsalz **81c**, das unter diesen Reaktionsbedingungen den Benzoesäureester **74b** bildet.



Strukturbeweisend für das O,N-Acetal **113b** ist das Protonenresonanzspektrum (*Abb. 30*) in [D₆]DMSO. H-7 wird bei 6.65 ppm als Singulett registriert. Nach H/D-Austausch wird ein Singulett für die Protonen der Methoxygruppe bei 3.19 ppm sichtbar. Im Massenspektrum von **113b** entspricht das Signal bei m/z = 339 dem Molekülionen-Peak. Der Basispeak bei m/z = 308 resultiert aus der Abspaltung der Methoxygruppe aus dem Molekülion.

Das Ethylderivat **113c** ist analog zu **113b** aus **109a** und Natriummethylat zugänglich.

Die O,N-Acetale sind instabil, können aber durch Erhitzen im entsprechenden Alkohol, in dem sie schwer löslich sind, gerei-

nigt werden. Sie ließen sich nicht unzersetzt umkristallisieren.

Versuche zur Darstellung der N-Acylpseudobase **113a** aus **109a** und Natronlauge, Natriumcarbonat sowie Natriumbicarbonat in wäßrigem Milieu ergaben komplexe Gemische, deren Auftrennung mir nicht gelang. Auch im Zweiphasensystem (Ether/alkal. wäbr. Phase) erhielt ich kein einheitliches Produkt. Aus Umsetzungen von **109a** mit fester Natronlauge in Tetrahydrofuran konnte das Carbinolamid **113a** ebenfalls nicht isoliert werden. Dünnschichtchromatographisch sind in den Gemischen **97** und **110**¹²⁸⁾ nachweisbar. Disproportionierungsreaktionen von Pseudobasen und Isochinoli-

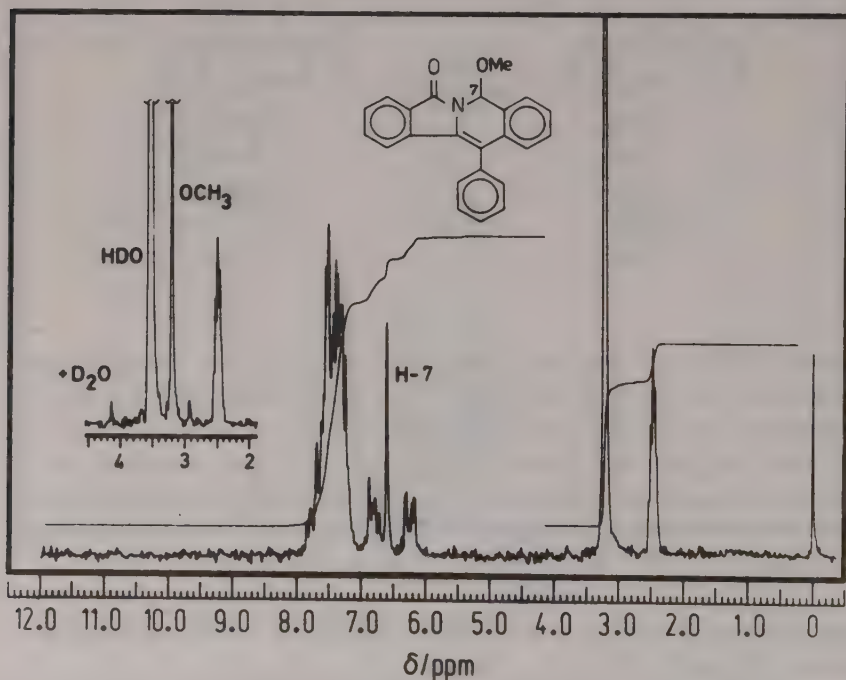
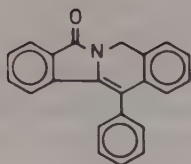
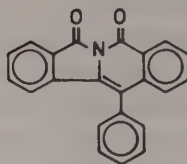


Abbildung 30: ¹H-NMR-Spektrum von **113b** in [D₆]DMSO

niumsalzen in alkalischem Milieu sind literaturbekannt^{131,113).}



97

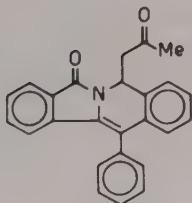


110

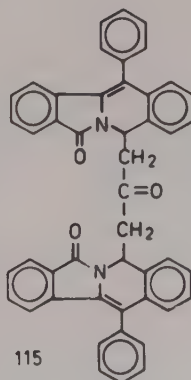
Nach Rühren des Acyliminiumsalzes **109a** im Zweiphasensystem Chloroform/Wasser bei Raumtemperatur isolierte ich das Oxidationsprodukt **110** in 57proz. Ausbeute. Der Nachweis einer reduzierten Verbindung, die durch Disproportionierung entstehen müßte, gelang nicht. Denkbar ist auch, daß **110** aus **109a** (Salz) durch Luftsauerstoff-Oxidation entsteht^{132).}

In Einklang mit der O,N-Acetal-Struktur steht das Verhalten von **113 b** und **c** gegenüber Säuren. Mit Perchlorsäure entsteht in Nitromethan das Acyliminiumsalz **109b**.

109a reagierte mit Aceton wiederum ohne Zusatz eines Protonenfängers zur Acetonylverbindung **114**.



114



115

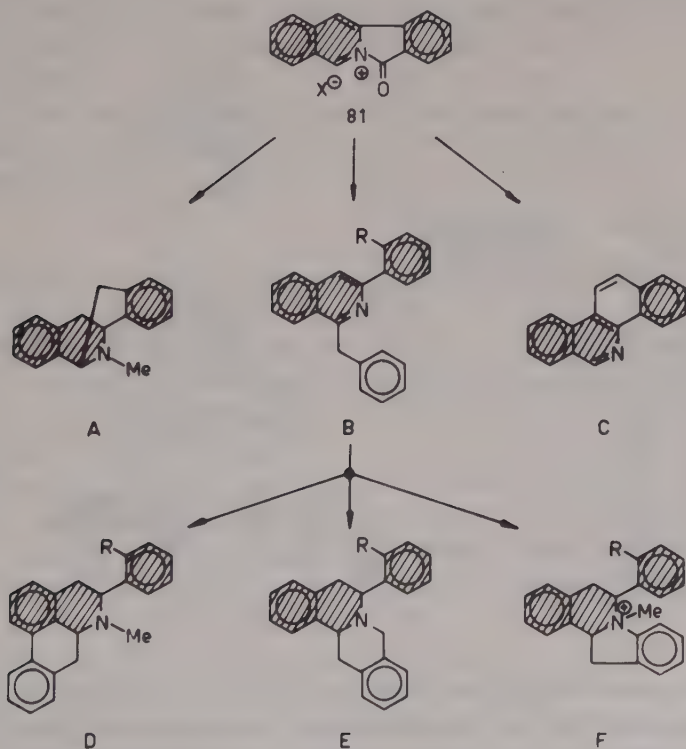
Das ^1H -NMR-Spektrum von **114** zeigt wie bei **73g** ein ABX-System für das Methinproton und die benachbarten Methylenprotonen des Acetonylsubstituenten.

Eine Verknüpfung der elektrophilen Tetracyclen über die Methylgruppen des Acetons, wie sie von Isochinoliniumsalzen bekannt ist¹²⁰⁾, gelang nicht.

Ausblick

Die Addition von Nucleophilen an C-7 der Acyliminiumsalze **81** und **109** kann eventuell zur Darstellung phenylsubstituierter Isochinolinalkaloide genutzt werden.

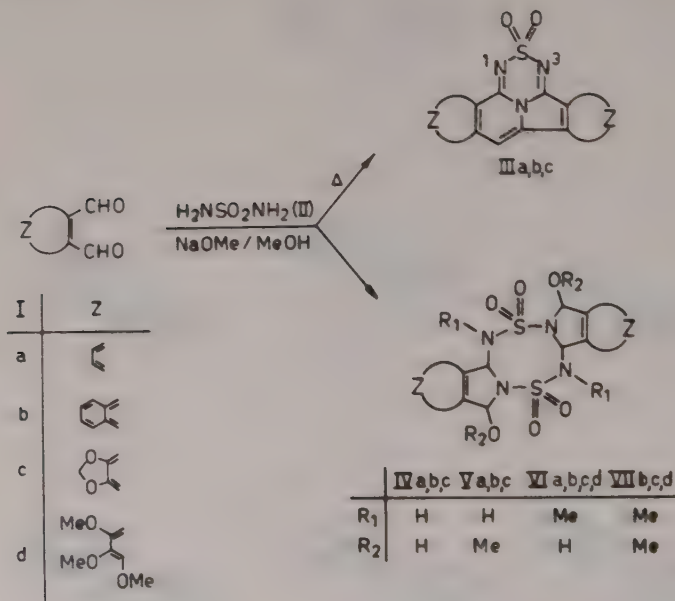
Aus **81** sollten Benzylisochinoline **B** (Papaverin-Analogie) zugänglich sein, aus denen 5-Phenyl-aporphine **D**, 6-Phenyl-protoberberine **E** und 6-Phenyl-dibenzo[b,g]indolizine **F** erhalten werden könnten. Desweiteren ist die Darstellung von Pavinen **A** und Benzo-phenanthridinen **C** aus **81** denkbar.*



* Zur Chemie und Pharmakologie von Isochinolinalkaloiden siehe: M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids" in A.T.Blomquist und H.Wassermann, Eds., Organic Chemistry Vol. 25, Academic Press New York 1972

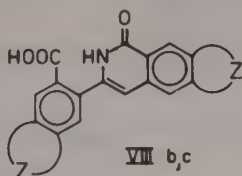
ZUSAMMENFASSUNG

Es werden basenkatalysierte Reaktionen von aromatischen ortho-Dialdehyden mit Sulfamidderivaten vorgestellt. Mit einem vierfachen Überschuß an Natriumsulfamid steigt bei der Umsetzung mit Phthalaldehyd (**Ia**) die Ausbeute an **IIIa** von 21 (äquimolarer Ansatz) auf 52 Prozent d. Th., während die Bildung des Dithiatetrazocins **Va** zurückgedrängt wird. Neben dem Thiatriazinoindolizin **IIIa** fiel dessen 1,12b- oder 3,3b-Dihydroderivat an, das aufgrund der leichten Oxidierbarkeit (Luftsauerstoff) zu **IIIa** als Vorstufe anzusehen ist.



Analog ablaufende Reaktionen wurden auch mit den aromatischen o-Dialdehyden **Ib,c,d** durchgeführt. Dabei entstanden die annelierten Thiatriazinoindolizine **IIIb,c** in schlechten Ausbeuten und die Dithiatetrazocine **IVb,c** und **Vb,c** als Hauptprodukte. O-Methylierung von **VI** oder N-Methylierung von **V** führten zu den

Tetramethylverbindungen VII. IV ließ sich N-methylieren. Die N-Methylderivate VI sind vorteilhafter direkt aus den Aldehyden und Methylsulfamid zugänglich.



Durch alkalische Hydrolyse ließen sich die Thiatriazinoindolizine IIIb,c zu Isochinolonderivaten VIIIb,c abbauen. Für VIIIc wird eine unabhängige Synthese vorgestellt.

Abweichend von den aromatischen Dialdehyden reagierte der 1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3,4-dicarbaldehyd mit Sulfamid zu einem Monoylidensulfamid.

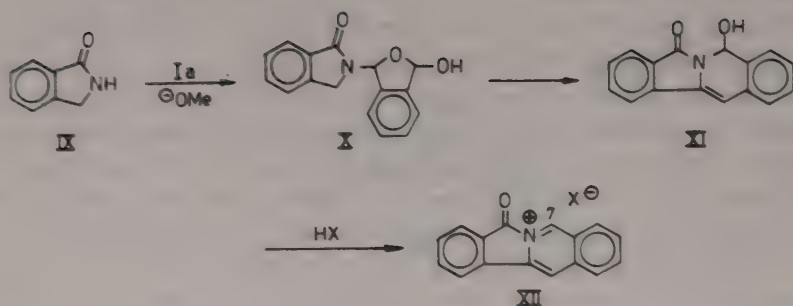
Experimente, die die Bildungsweise der Thiatriazinoindolizine III erklären könnten, werden vorgestellt.

Die Disproportionierung von Phthalaldehyd in Methylatlösung zu 2-Hydroxymethyl-benzoesäure und dessen Folgereaktion mit Ia zu 2-(2-Formylphenyl)-indan-1,3-dion haben keinen Einfluß auf die Bildung von IIIa.

Ammoniak, das bei der Umsetzung mit Sulfamid entsteht, reagiert mit Phthalaldehyd in Methanol abhängig von den Reaktionsbedingungen zu 1-Amino-3H-isindol oder Phthalimidin (IX).

Die Reaktion von IX mit Ia in Gegenwart von Methylat führte über das Lactol X zum Carbinolamid XI.

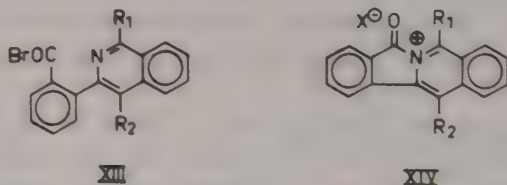
Es wurde überprüft, inwieweit das Carbinolamid XI die für Carbinolamine typischen Reaktionen zeigt. Vergleichbar ist die Bildung von Iminiumsalzen aus XI mit Säuren und Säurehalogeniden, abweichend, daß sich mit Alkoholen keine N-Acyl-O,N-Acetale darstellen ließen.



Die Salze **XII** reagierten mit Nucleophilen entweder unter Spaltung der Amidbindung zu Isochinolinen oder in einer Additionsreaktion zu in 7-Stellung substituierten Isoindoloisochinolinen.

Weiterhin konnte eine Acyliminiumstruktur **XIV** für Verbindungen bewiesen werden, die bisher in der Literatur als Isochinolinyln-benzoesäurebromide **XIII** beschrieben wurden.

Das Reaktionsverhalten von **XIVa** gegen Nucleophile ähnelt dem von **XII**.



	R ₁	R ₂
a	H	Phe
b	Phe	H
c	Phe	Br

EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

SCHMELZPUNKTE: Linström-Schmelzpunktsblock; nicht korrigiert

ELEMENTARANALYSEN: Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

IR-SPEKTREN: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297; KBr-Preßlinge

^1H -NMR-SPEKTREN: Bruker-Geräte WP 60 und WM 250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben.

^{13}C -NMR-Spektrum: Bruker WM 250; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ -Skala angegeben und auf TMS bezogen.

UV-SPEKTREN: Beckmann DK-1A und Varian Techtron 635; sh = Schulter

MASSENSPEKTREN: Varian MAT CH-7A; Ionisierungsenergie 70 eV

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE: DC-Alu-Folien beschichtet mit Kieselgel F_{254} (MERCK); Detektion unter UV-Licht.

Fließmittel (ml/ml):

- | | |
|-----------------------------------|--|
| 1. Chloroform/Aceton | 85+15 |
| 2. Chloroform/Ether | 80+20 (zur dc Kontrolle von Umsetzungen mit Acyliminiumsalzen) |
| 3. Toluol/Essigester/Ameisensäure | 35+65+5 |

SÄULENCHROMATOGRAPHIE: Kieselgel 0.063-0.2 mm (MERCK); neutrales Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe I (WOELM) in den angegebenen Elutionsmitteln.

LÖSUNGSMITTEL: Ethanol (benzinvergällt), Petrolether (Siedebereich 40-60 °C)

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der FU Berlin danke ich für ihre hilfreiche Unterstützung und Zusammenarbeit.

ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Dithiatetrazocinen

AAV 1

Lösungen von 0.25 g (11 mmol) Natrium in 5 ml und 0.53 g (5.5 mmol) Sulfamid(**1a**) in 10 ml absol. Methanol werden vereinigt und solange gerührt, bis das Natriumsalz von **1a** ausfällt. Der Suspension werden nun 5 mmol Dialdehyd in 30 ml absol. Methanol zugesetzt. Nach längerem Rühren trübt sich die Lösung, aus der nach x h x g Dithiatetrazocin-Natriumsalz ausfallen. Das Salz wird abgesaugt und mit absol. Methanol gewaschen. Aus der wäßr. Lösung des Salzes wird mit 10proz. Essigsäure das Dithiatetrazocin ausgefällt, das sofort abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. getrocknet wird.

AAV 2

Gleicher Reaktionsansatz wie AAV 1. Nach xminütigem Erhitzen unter Rückfluß wird das Dithiatetrazocin-Natriumsalz abgesaugt und, wie bei AAV 1 beschrieben, aufgearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Darstellung von N-methylierten Dithiatetrazocinen

AAV 3

x g Dithiatetrazocin-Natriumsalz werden in x ml DMF suspendiert und mit einem Überschuß an Methyljodid 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des überschüssigen Methyljodids i. Vak. wird thiosulfathaltiges Eiswasser (2%) zugefügt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

AAV 4

Lösungen von 0.25 g (11 mmol) Natrium in 5 ml und 0.6 g (5.5 mmol) Methylsulfamid (**1b**) in 10 ml absol. Methanol werden vereinigt, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und der Lösung 5 mmol Dialdehyd in 30 ml absol. Methanol zugesetzt. Nach xstündigem Rühren bei Raumtemp. wird abgesaugt, der Rückstand mit Wasser und zweimal mit je 5 ml Methanol gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur O-Methylierung von Dithiatetrazocinen (AAV 5)

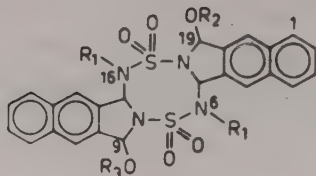
x mg des Dihydroxy-Dithiatetrazocins werden in x ml absol. Methanol suspendiert und x min unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit absol. Methanol gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von Phthalimidin(68)
mit Phthalaldehyd (22) (AAV 6)

Lösungen von 0.23 g (10 mmol) Natrium in 10 ml bzw. 1.32 g (10 mmol) **68** in 20 ml absol. Methanol werden vereinigt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 1.34 g (10 mmol) **22** in 20 ml absol. Methanol wird unter Rückfluß erhitzt. Ansätze werden zu versch. Zeiten i. Vak. eingengt und der Rückstand in 40 ml Wasser aufgenommen.

Beschreibung der Substanzen (geordnet nach den Kapiteln des theor. Teils)

NAPHTHALIN-2,3-DICARBALDEHYD^{55,56} (**25**)



33	R ₁	R ₂	R ₃
a	H	H	H
b	H	H	Me
c	H	Me	Me
d	Me	H	H
e	Me	H	Me
f	Me	Me	Me

9,19-Dihydroxy-bzw.-9,19-Dimethoxy-bzw.-9-Hydroxy-19-methoxy-
5b,6,9,15b,16,19-hexahydro-bis(benzo[5,6]isoindolo[2,1-b,f])
[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-7,7,17,17-tetraoxid (**33a-c**)

Nach AAV 1 werden unter Eiskühlung aus 0.92 g (5 mmol) **25** in 3 h 0.9 g eines Gemisches aus **33a-c** erhalten.

Farbloses Pulver, das sich schnell über rot nach braun verfärbt.

9,19-Dimethoxy-5b,6,9,15b,16,19-hexahydro-bis(benzo[5,6]isoindolo[2,1-b,f]) [1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-7,7,17,17-tetraoxid (33c)

Nach AAV 2 aus 0.92 g (5 mmol) **25** in 15 min 0.72 g (67 % d. Th.) rohes **33c**.

Farbloses Pulver, das sich ab 140 °C langsam zersetzt.

9,19-Dihydroxy-6,16-dimethyl-5b,6,9,15b,16,19-hexahydro-bis(benzo[5,6]isoindolo[2,1-b,f]) [1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-7,7,17,17-tetraoxid (33d)

A. 1 g des Natriumsalzes von **33a-c** werden in 10 ml DMF nach AAV 3 methyliert. Das Rohprodukt enthält drei Substanzen, die sc (Kieselgel) getrennt werden:

Säulendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 35 cm, Tropfgeschw. 40 Tr./min, Elutionsmittel Chloroform

1. Fraktion: 45 mg **33f**, 2. Fraktion: geringe Menge einer Mischfraktion aus **33e** und **33f**.

Danach werden 290 mg **33d** mit Aceton eluiert.

B. 0.92 g (5 mmol) **25** werden nach AAV 4 3 h mit Methylsulfamid (**1b**) umgesetzt. Ausbeute: 870 mg (63 % d. Th.)

Aus Pyridin/Wasser (bei 40-50 °C) farblose Nadeln, die sich ab 205 °C langsam dunkel färben und bei 224-225 °C unter Zers. schmelzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3480 (OH), 2985, 2940, 1360 oder 1340 und 1160 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.14-7.50 (m, 12H, aromat.), 7.38 (d, 2H, J = 6.9, OH, austauschbar), 7.05 (s, 2H, NCHN), 6.50 (d, 2H, J = 6.9, NCHO, s nach Aust.) überlagert vom DMSO-Signal: NCH₃

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_5]$ Pyridin): $\delta/\text{ppm} = 3.0$ (s, NCH_3)

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$

(552.6)

Ber. C 56.5 H 4.38 N 10.1

Gef. C 56.5 H 4.25 N 10.3

6,16-Dimethyl-9-hydroxy-19-methoxy-5b,6,9,15b,16,19-hexahydro-bis
(benzo[5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-
7,7,17,17-tetraoxid (33e)

Die nach sc Reinigung von **33d** erhaltene Mischfraktion wird erneut sc (Aluminiumoxid neutral):

Säulendurchmesser 16 mm, Füllhöhe 30 cm, Tropfgeschw. 33 Tr./min, Elutionsmittel Chloroform

1. Fraktion: 5 mg **33f**, 2. Fraktion: 15 mg **33e**.

Farbloses Pulver, das sich ab 200 °C dunkel färbt und bei 220-222 °C unter Zers. schmilzt.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3500$ (OH), 2970, 2930, 2830, 1360 oder 1345 und 1175 (SO_2)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta/\text{ppm} = 8.14$ -7.5 (m, 12H, arom.),
7.40 (d, 1H, $J = 6.9$, OH, austauschbar), 7.02 (s, 2H, NCHN),
6.48 (d, 1H, $J = 6.9$, NCHOH , s nach Aust.), 6.26 (s, 1H, NHOCH_3),
3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.54 (s, von DMSO überl., NCH_3)

9,19-Dimethoxy-6,16-dimethyl-5b,6,9,15b,16,19-hexahydro-bis(benzo
[5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-7,7,17,17-
tetraoxid (33f)

A. 0.3 g Natriumsalz von **33c** werden in 4 ml DMF nach AAV 3 methyliert. Geringe Verunreinigungen verhindern eine Kristallisation, so daß eine sc Vorreinigung notwendig sein kann (Kieselgel, Chloroform, 1. Fraktion). Ausbeute: 40 % d. Th.

B. Nach AAV 5 aus 170 mg **33d** in 50 ml absol. Methanol (10 min). Ausbeute: 90 mg (50 % d. Th.) Das Filtrat enthält zusätzlich **33f**.

Farblose Nadeln aus Tetrahydrofuran (Zusatz von Aktivkohle)/Hexan, die sich ab 210 °C dunkel färben und bei 244-246 °C zersetzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2970, 2920, 2830, 1365 oder 1345 und 1170 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.2-8.0 (m, 8H, arom.), 7.7-7.5 (m, 4H, arom.), 7.03 (s, 2H, NCHN), 6.3 (s, 2H, NCHO), 3.7 (s, 6H, OCH₃), 2.6 (s, NCH₃, teilw. von DMSO-Signal überlagert)

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8.0-7.4 (m, 14H, arom. und NCHN), 6.2 (s, 2H, NCHO), 3.8 (s, 6H, OCH₃), 2,7 (s, 6H, NCH₃)

MS (200 °C): m/z = 580 (2%, M⁺), 550 (2), 487 (4), 457 (13), 394 (3), 364 (8)

C₂₈H₂₈N₄O₆S₂

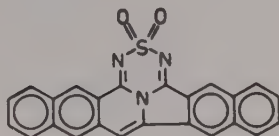
(580.7)

Ber. C 57.9 H 4.86 N 9.6

Gef. C 58.0 H 4.94 N 9.4

Dinaphtho[2,3-a,f][1,2,4,6]thiatriazino[3,4,5-cd]indolizin-2,2-dioxid (35)

A. Gleicher Reaktionsansatz wie bei der Darstellung von **33c**. Nach 3tägigem Erhitzen wird i. Vak. eingengt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Nach



Filtrieren erhält man einen grün-braunen Rückstand, der mit Wasser gewaschen wird und nach Umkristallisation aus DMF (Zusatz von Aktivkohle)/Wasser **35** liefert. Ausbeute: 50 mg (5% d. Th.) Aus dem wäßr. Filtrat fällt mit 10 proz. Essigsäure stark unreinigtes **33c** aus.

B. Die bei der Darstellung von **33c** nach Absaugen des Salzes verbleibende methanolische Lösung wird wie bei **A** beschrieben behandelt. Ausbeute: 35 mg (3.5% d. Th.)

Aus DMF/Wasser mikrokristalline gelbe Nadeln, die über 350 °C schmelzen.

35 ist außerordentlich schwer löslich.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1660, 1630, 1620, 1380 oder 1330 und 1160 (SO_2)

MS (380 °C): m/z = 407 (57%, M^+), 343 (100), 315 (19), 288 (7)

$\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

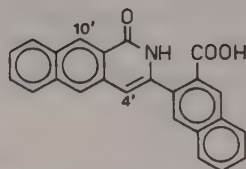
(407.5)

Ber. C 70.7 H 3.22 N 10.32

Gef. C 69.9 H 2.94 N 10.30

3-(1-Oxo-1,2-dihydro-3-benzo[g]isochinoliny)-naphthalin-2-carbonsäure (37)

A. 100 mg **35** werden 24 h in 40 ml Ethanol und 3 ml 10 proz. Natronlauge unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. und Suspendierung in 15 ml Wasser liegt das schwerlösliche Natriumsalz von **37**



als blaßgelber Rückstand vor, der abgesaugt und mit 5 ml Aceton gewaschen wird. Ansäuern des wäßr. Filtrats liefert **37** in unbedeutenden Mengen.

37 wird nach Suspendierung des Natriumsalzes in 10 ml Wasser, Ansäuern mit 2N-Salzsäure, sofortigem Absaugen und Neutralwaschen mit Wasser als blaßgelber Rückstand erhalten, der durch das Cyclisierungsprodukt **38** verunreinigt ist. Ausbeute: 58 mg Rohprodukt (65% d. Th.)

B. 20 mg **38** werden in 15 ml Ethanol und 2 ml 10 proz. Natronlauge wie bei **A** beschrieben hydrolysiert und aufgearbeitet. Ausbeute: 14 mg Rohprodukt (67% d. Th.)

Schmelzverhalten: kontinuierlich zunehmende Gelbfärbung,
Schmp. > 350 °C

IR (KBr): Natriumsalz: $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1655 (Amid), 1620, 1590, 1580-1560 (COO^-), 1560-1550, 1375 (COO^-)

Säure: $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3400-2500 (OH), 1710-1690 (COOH), 1665-1640 (Amid), 1620-1610

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) des Natriumsalzes: δ/ppm = 13.3 (m, 1H, NH, austauschbar), 8.88 (s, 1H, H-10'), 8.30-7.30 (m, 11H, arom.), 7.02 (s, 1H, H-4')

Dinaphtho[2,3-a,f]indolizin-6,8-dion (38)

30 mg rohes **37** werden in 150 ml Acetanhydrid 15 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren sehr feine gelbe Nadeln aus. Nach

Waschen mit 3 ml DMF aus Acetanhydrid 22 mg (77% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. > 350 °C.

IR (KBr): $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1750 und 1675 (Imid), 1645, 1620

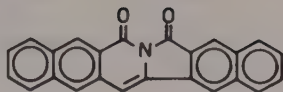
MS (120 °C): m/z = 347 (100%, M^+), 319 (14), 290 (51), 263 (10)

$C_{24}H_{13}NO_2$

(347.4)

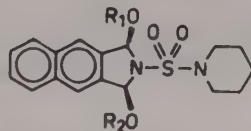
Ber. C 83.0 H 3.77 N 4.0

Gef. C 81.8 H 3.40 N 4.0



3-Methoxy-2-piperidinosulfonyl-1H-2,3-dihydro-benzo[flisoindol-1-ol (40a)

A. Lösungen von 0.9 g (5.5 mmol) Piperidylsulfamid (**1c**) in 5 ml bzw. 0.92 g (5 mmol) **25** in 20 ml Methanol werden vereinigt, der Lösung 5 ml Wasser und 10 ml 1 proz. Natronlauge zugesetzt. Nach wenigen Minuten bildet sich ein farbloser Niederschlag. Nach 3 h 1.4 g (77% d. Th.) **40a**.



40	a	b
R ₁	Me	Me
R ₂	H	Me

B. Ansatz wie **A** in absol. Methanol mit 1 Äqu. Natriummethylat. Ausbeute: 0.7 g (39% d. Th.)

Aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 146-148 °C (Zers)

IR (KBr): $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3460 (OH), 2940, 2860, 1345 oder 1330 und 1160 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ/ppm = 8.1-7.9 (m, 4H, arom.), 7.70-7.47 (m, 2H, arom.), 6.42 (d, 1H, J nicht ablesbar, da überlagert von s bei 6.34, NCHOH, s nach Austausch), 6.34 (s, 1H, NCHOCH₃), 5.77 (d, 1H, J = 7.3, OH, austausch-

bar), 3.3-3.2 (m, 7H, H-2' und H-6' Piperid. sowie OCH₃)
1.8-1.6 (m, 6H, übr. Piperidylprotonen)

MS (120 °C): m/z = 362 (4%, M⁺), 345 (24), 331 (90), 314 (2)
280 (6)

C₁₈H₂₂N₂O₄S
(362.4)

Ber. C 59.7 H 6.11 N 7.7
Gef. C 59.4 H 6.20 N 7.7

1,3-Dimethoxy-2-piperidinosulfonyl-1H-2,3-dihydro-benzo[f]iso-
indol (40b)

200 mg **40a** werden in 25 ml absol. Methanol 15 min nach AAV 5
umgesetzt. Ausbeute 100 mg (48% d. Th.)

Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 146-147 °C (Zers.).

IR (KBr): $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2940, 2860, 2840, 2820, 1345 oder 1330 und
1160 (SO₂)

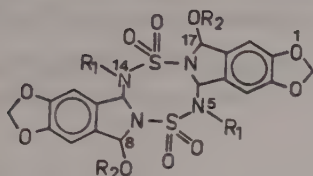
60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 8.0-7.85 (m, 4H, arom.), 7.65-
7.4 (m, 2H, arom.), 6.3 (s, 2H, NCHO), 3.45 (s, OCH₃),
3.5-3.35 (m, 10H, H-2' und H-6' Piperid. sowie OCH₃),
1.9-1.6 (m, 6H, übr. Piperidinprotonen)

MS (180 °C): m/z = 376 (0.4%, M⁺), 346 (90), 315 (3), 281 (19),
263 (26), 250 (12), 229 (35)

C₁₉H₂₄N₂O₄S
(376.5)

Ber. C 60.6 H 6.43 N 7.4
Gef. C 60.7 H 6.57 N 7.5

1,3-BENZO[d]DIOXOLO-5,6-DICARBALDEHYD⁵⁷⁾ (26)



42	R ₁	R ₂
a	H	H
b	H	Me
c	Me	H
d	Me	Me

8,17-Dihydroxy-2,4b,5,8,11,13b,14,17-octahydro-bis([1,3]dioxolo[4',5':5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,15,15-tetraoxid (42a)

Aus 0.89 g (5 mmol) **26** nach AAV 1 bei Raumtemperatur in 7 h 0.86 g (67% d. Th.) **42a** (Rohprodukt).

Farbloses Pulver, das sich ab 105 °C dunkel färbt und bei 165 °C zersetzt ist.

8,17-Dimethoxy-2,4b,5,8,11,13b,14,17-octahydro-bis([1,3]dioxolo[4',5':5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,15,15-tetraoxid (42b)

Nach AAV 2 aus 0.89 g (5 mmol) **26** in 1 h 0.84 g (62% d. Th.) **42b** (Rohprodukt).

Nahezu farbloses Pulver, das sich ab 125 °C dunkel färbt und bei 200 °C zersetzt ist.

8,17-Dihydroxy-5,14-dimethyl-2,4b,5,8,11,13b,14,17-octahydro-bis([1,3]dioxolo[4',5':5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,15,15-tetraoxid (42c)

A. 400 mg des Natriumsalzes von **42a** werden in 5 ml DMF nach AAV 3 methyliert. Das Rohprodukt wird zur Reinigung in 7 ml Chloroform aufgenommen und nach 20 h abgesaugt. Ausbeute: 190 mg (46% d. Th.)

B. 360 mg (2 mmol) **26** werden mit 250 mg (2.2 mmol) Methylsulfamid (**1b**) 20 h nach AAV 4 umgesetzt. Ausbeute: 160 mg (30% d. Th.)

Aus Tetrahydrofuran (Zusatz von Aktivkohle)/Hexan farblose Kristalle, die sich ab 200 °C dunkel färben und bei 218-219 °C zersetzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3480 (OH), 2970, 2900, 1345 und 1170 (SO₂)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 7.08 (d, 2H, J = 6.9, OH, austauschbar), 6.81 (s, 2H, NCHN), 6.72 (s, 2H, arom.), 6.55 (s, 2H, arom.), 6.08 (d, 2H, J = 6.9, NCHO, s nach Austausch), 6.02 (s, 4H, OCH₂O), 2.40 (s, NCH₃, von DMSO überlagert)

C₂₀H₂₀N₄O₁₀S₂
(540.5)

Ber.	C 44.4	H 3.73	N 10.4
Gef.	C 45.4	H 4.11	N 9.9

8,17-Dimethoxy-5,14-dimethyl-2,4b,5,8,11,13b,14,17-octahydro-bis([1,3]dioxolo[4',5':5,6]isoindolo[2,1-b,f])[1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,15,15-tetraoxid (42d)

A. Nach AAV 3 werden 200 mg des Natriumsalzes von **42b** in 3 ml DMF methyliert. Das verunreinigte Rohprodukt wird sc vorge-reinigt (Kieselgel, Chloroform, 1. Fraktion). Ausbeute: 80 mg (41% d. Th.)

B. 80 mg **42c** werden nach AAV 5 in 20 ml absol. Methanol 5 min umgesetzt (Die Lösung färbt sich rötlich). Ausbeute: 45 mg (54% d. Th.)

Aus Tetrahydrofuran (Zusatz von Aktivkohle)/Hexan farblose Nadeln, die sich ab 200 °C dunkel färben und bei 232-234 °C unter Zers. schmelzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2930, 2900, 2820, 1360 oder 1340 und 1170 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 7.03 (s, 2H, arom.), 6.82 (s, 2H, NCHN), 6.64 (s, 2H, arom.), 6.12 (s, 4H, OCH₂O), 5.97 (s, 2H, NCHO), 3.59 (s, 6H, OCH₃), 2.5 (NCH₃ von DMSO überlagert)

MS: $m/z = 568$ (6%, M^+), 537 (4), 474 (2), 444 (8), 381 (6),
351 (21)

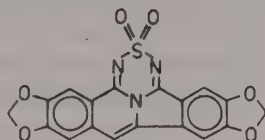
$C_{22}H_{24}N_4O_{10}S_2$
(568,6)

Ber. C 46.5 H 4.26 N 9.8

Gef. C 47.4 H 4.56 N 9.4

6,12-Dihydro-bis([1,3]benzodioxolo[5,6-a,f])[1,2,4,6]thiatri-
azino[3,4,5-cd]indolizin-2,2-dioxid (44)

A. Gleicher Reaktionsansatz wie bei der Darstellung von **42b**. Nach 2tägigem Erhitzen unter Rückfluß wird wie bei **35** beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 75 mg (7.5% d. Th.)



B. Die bei der Darstellung von **42b** nach Absaugen des Salzes erhaltene methanolische Lösung wird wie bei **A** beschrieben behandelt. Ausbeute: 53 mg (5% d. Th.)

Aus DMF (Zusatz von Aktivkohle)/Wasser mikrokristalline gelb-orange Nadeln vom Schmp. > 350 °C.

IR (KBr): $\nu/cm^{-1} = 2910, 1650$ (angespalten), 1320 und 1160 (SO_2)

60-MHz- 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 2000 scans): $\delta/ppm = 7.76, 7.70, 7.65$
7.59 und 7.37 (alle s, je 1H, aromat. und olef.),
6.30 (s, 4H, OCH_2O)

MS (330 °C): $m/z = 395$ (100%, M^+), 331 (43), 301 (5), 273 (13),
245 (4)

$C_{18}H_9N_3O_6S$
(395.3)

Ber. C 54.7 H 2.29 N 10.6

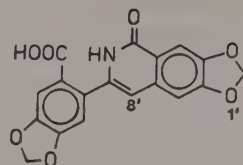
Gef. C 55.0 H 2.26 N 10.4

6-(5-Oxo-2H-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isochinolin-7-yl)-2H-[1,3]benzodioxol-5-carbonsäure (46)

A. Eine Suspension von 370 mg (1 mmol)

50 in 25 ml Ethanol wird 1 h im Ammoniakstrom unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 20 ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und filtriert. Der Rückstand besteht aus **47**. Nach Waschen mit Wasser und DMF 20 mg **47**.

Das Filtrat wird dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Ansäuern der wäßr. Lösung, sofortiges Absaugen, Waschen mit Wasser und 5 ml Aceton liefert 240 mg **46** (68% d. Th.)



B. Eine Suspension von 70 mg (0.2 mmol) **47** wird in 5 ml 10 proz. Natronlauge und 25 ml Ethanol 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und wie unter **A** beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 45 mg (61% d. Th.)

Farbloses Pulver, das beim Trocknen i. Vak., Erhitzen in Lösungsmitteln oder Stehenlassen in sauren Lösungen und Suspensionen teilweise zu **47** cyclisiert.

Die Schmelzpunktsbestimmung ist aufgrund thermischer Cyclisierung nicht möglich.

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3450-2500 (OH), 1705 (COOH), 1655-1620 (Amid, C=C), 1585

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 13.2-11.6 (m, 1H, NH, austauschbar), 11.2 (m, 1H, COOH, austauschbar), 7.50 (s, 1H, arom.), 7.38 (s, 1H, arom.), 7.09 (s, 1H, arom.), 6.99 (s, 1H, arom.), 6.28 (s, 1H, H-8'), 6.16 und 6.13 (zwei s, 4H, OCH₂O)

MS (150 °C): Fragmentierung wie **47**

C₁₈H₁₁NO₇ (353.3)

2,10-Dihydro-bis([1,3]benzodioxolo[5,6-a,f])indolizin-5,7-dion (47)

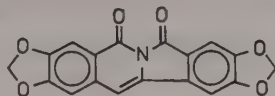
A. Eine Suspension von 60 mg **44** in 15ml

Ethanol und 2 ml 10 proz. Natronlauge

wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Der

Ansatz wird i. Vak. eingeengt, in 15

ml 5 proz. NaHCO₃-Lösung aufgenommen, wie bei **46** unter **A** beschrieben aufgearbeitet und wie unter **B** beschrieben zu **47** umgesetzt. Ausbeute: 25 mg (50% d. Th.) Rohprodukt



B. Eine Suspension von 150 mg rohem **46** in 25 ml Acetanhydrid wird 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 3 ml DMF sowie Aceton gewaschen.

Die Verbindung ließ sich aufgrund ihrer extrem schlechten Löslichkeit nicht umkristallisieren. Schmp. > 350 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2910, 1740 und 1665 (Imid), 1620-1600

MS (280 °C): m/z = 335 (100%, M⁺), 307 (4), 306 (4), 277 (14)
249 (8), 221 (13)

C₁₈H₉NO₆

(335.3)

Ber. C 64.5 H 2.71 N 4.2

Gef. C 63.8 H 2.49 N 3.9

6,6'-(1-Oxo-1,2-ethandiyl)-bis-2H-[1,3]benzodioxol-5-carbonsäure (50)

580 mg (3 mmol) **48**⁷⁴⁾, 670 mg (3 mmol) **49**⁷⁵⁾

und 70 mg wasserfreies Natriumacetat werden

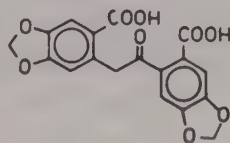
nach Verreiben im Mörser 45 min im Ölbad auf

190-200 °C erhitzt. Das braune Reaktionspro-

dukt wird in 20 ml 5proz. Natronlauge ge-

löst. Beim Ansäuern der dunkel gefärbten Lösung fällt ein farb-
loser Niederschlag aus, der zweimal mit je 5 ml 50 proz. Essig-
säure ausgekocht und mit Aceton gewaschen wird.

Ausbeute: 710 mg dc reines Rohprodukt (63% d. Th.)



Aus Tetrahydrofuran (Zusatz von Aktivkohle)/Petrolether amorpher Niederschlag. Schmelzverh.: ab 230 °C Braunfärbung, Zersetzung bei 255-257 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3400-2500 (OH), 1720 (C=O), 1685 (COOH)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 13.0-11.0 (m, COOH, austauschbar), 8.3-7.5 (m, austauschbar), 7.42 (s), 7.38 (s), 7.25 (s), 6.82 (angespalten), 6.20 (s), 6.08 (s, angespalten), 4.2-3.7 (m, CH_2 , verschwindet nach D_2O -Austausch), 2.9-3.6 (Mischpeak)

MS (200 °C): m/z = 354 (25%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 350 (4), 336 (12), 322 (7), 282 (8), 281 (10)... 162 (100), 134 (96)

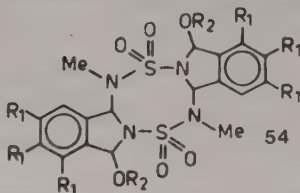
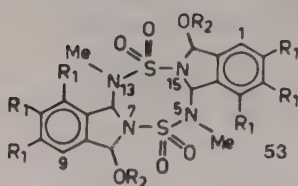
$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_9$

(372.3)

Ber. C 58.1 H 3.25

Gef. C 58.7 H 3.50

3,4,5-TRIMETHOXY-PHTHALALDEHYD⁶¹⁾ (27)



53,54	R_1	R_2
a	OMe	H
b	OMe	Me

8,16-Dihydroxy-5,13-dimethyl-1,2,3,9,10,11-bzw.-2,3,4,10,11,12-hexamethoxy-4b,5,8,12b,13,16-hexahydro-bisisoindolo[2,1-b,f][1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,14,14-tetraoxid (53a oder 54a)

450 mg (2 mmol) **27** werden nach AAV 4 mit 250 mg (2.2 mmol) Methylsulfamid (**1b**) 2.5 d umgesetzt. Ausbeute: 230 mg (36% d. Th.) Rohprodukt

Farbloses Pulver, daß sich ab 200 °C dunkel färbt und bei 218-219 °C unter Zersetzung schmilzt.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3460 (OH), 2930, 2830, 1355 und 1170 (SO_2)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 7.18 (d, 2H, J = 6.9, OH, austauschbar), 6.84 und 6.80 (zwei s, 4H, aromat. und NCHN), 6.13 (d, 2H, J = 6.9, NCHO, s nach Austausch), 3.85-3.75 (m, 18H, OCH_3), überl. von DMSO: NCH_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$	Ber. C 45.6 H 5.10 N 8.9
(632.7)	Gef. C 44.4 H 4.83 N 8.5

5,13-Dimethyl-1,2,3,8,9,10,11,16-bzw.-2,3,4,8,10,11,12,16-octa-methoxy-4b,5,8,12b,13,16-hexahydro-bisisoindolo[2,1-b,f][1,5,2,4,6,8]dithiatetrazocin-6,6,14,14-tetrazocin (53b oder 54b)

Nach AAV δ werden 100 mg **53a** oder **54a** in 15 ml absol. Methanol 10 min umgesetzt. Ausbeute: 30 mg (30% d. Th.)

Farbloses Pulver, das bei 189-191 °C unter Zers. schmilzt.

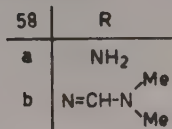
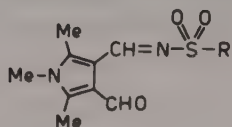
IR (KBr): ν/cm^{-1} = 2930, 2830, 1350 und 1175 (SO_2)

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 6.89 und 6.76 (zwei s, je 2H, aromat. und NCHN), 5.87 (s, 2H, NCHO), 3.8-3.7 (m, 18H, aromat. OCH_3), 3.60 (s, 6H, NCHOCH_3), überl. von DMSO: NCH_3

MS (180 °C): m/z = 660 (5%, M^+), 566 (4), 537 (4), 535 (5), 443 (4), 331 (14)

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$	Ber. C 47.3 H 5.49 N 8.5
(660.7)	Gef. C 46.6 H 5.34 N 8.3

1,2,5-TRIMETHYL-PYRROL-3,4-DICARBALDEHYD⁶²⁾ (28)



4-(Sulfamoyliminomethylen)-1,2,5-trimethyl-pyrrol-3-carb-
aldehyd (58a)

500 mg (3 mmol) **28** und 580 (6 mmol) Sulfamid (**1a**) werden in einer Mischung aus 10 ml Methanol, 10 ml Wasser und 2 ml 1 proz. Natronlauge 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 5 ml Chloroform nicht umgesetztes **28** ausgewaschen (Siedehitze). Ausbeute: 205 mg (28% d. Th.)

Aus Dioxan (Zusatz von Aktivkohle)/Petrolether farblose Kristalle vom Schmp. 171-172 °C (Zers.), die sich unter Zers. schnell verfärben.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3260 und 3050 (NH₂), 1650-1620 (vinyl. Formamid, C=C), 1590, 1550, 1340-1310 und 1160 oder 1135 (SO₂)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 10.18 (s, 1H, CH=O), 9.27 (s, 1H, CH=N), 7.12 (s, 2H, NH₂, austauschbar), 3.51 (s, 3H, NCH₃), 2.55 und 2.52 (zwei s, CH₃, von DMSO überlagert)

C ₉ H ₁₃ N ₃ SO ₃	Ber. C 44.4 H 5.38 N 17.3
(243.3)	Gef. C 44.8 H 5.53 N 17.1

4-(3,3-Dioxo-6-methyl-3-thia-2,4,6-triaza-1,4-heptadien-1-yl)-
1,2,5-trimethyl-pyrrol-3-carbaldehyd (58b)

Zu einer Suspension von 30 mg **58a** in 1 ml absol. Methanol wird 1 ml DMF-dimethylacetal getropft. Nach 5 min wird der Niederschlag abgesaugt.

Aus Dioxan/Petrolether 31 mg (84% d. Th.) farblose Kristalle, die sich ab 200 °C braun färben und bei 226-227 °C unter Zers. schmelzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1650 (vinyl. Formamid), 1625, 1590, 1540, 1335 oder 1295 und 1145 oder 1125 (SO_2)

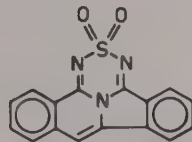
60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 10.42 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$), 9.23 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.16 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$), 3.48 (s, 3H, Pyrrol NCH_3), 3.16 (s, 3H, Amidin NCH_3), 3.08 und 3.06 (angesp. s, 3H, Amidin NCH_3), 2.55 und 2.51 (zwei s, 6H, CH_3)

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$
(298.4)

Ber. C 48.3 H 6.08 N 18.8
Gef. C 48.3 H 6.19 N 18.7

PHTHALALDEHYD (22)

Dibenzo[a,f][1,2,4,6]thiatriazino[3,4,5-c d]indolizin-2,2-dioxid⁵⁴⁾ (24)



A. Ein wie bei **61** unter **A** beschriebener Reaktionsansatz wird 2.5 d unter Rückfluß erhitzt und analog aufgearbeitet: 780 mg (52% d. Th.) **24** aus dem wasserunlöslichen Rückstand. Im Ansatz finden sich **61** und **23b** lediglich in geringen Mengen.

B. Reaktionsansatz **A** unter Einleitung eines Luftstroms. Nach 7 h lassen sich 750 mg (50% d. Th.) **24** isolieren.

C. Ein wie bei **61** unter **A** beschriebener Reaktionsansatz in insgesamt 200 ml absol. Ethanol wird 24 h unter Rückfluß erhitzt und analog aufgearbeitet. Aus dem wasserunlöslichen, teerigen Produkt erhält man nach Waschen mit Wasser und Aceton sowie Umkristallisation 170 mg (11% d. Th.) **24**.

D. 670 mg (5 mmol) **22** und 1.92 g (20 mmol) Sulfamid (**1a**) in 50 ml Wasser und 3 ml 10 proz. Natronlauge werden 20 h bei 60 °C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

E. Zu einer Lösung von 100 mg **61** in 20 ml 5 proz. Natronlauge und 10 ml Aceton wird unter Rühren im Verlauf von 15 min eine Lösung von 60 mg KMnO_4 in 5 ml Wasser getropft. Nach 30minütigem Rühren wird der Braunstein mit konz. Salzsäure zerstört, wobei ein gelber Niederschlag verbleibt, der abgesaugt und gewaschen (5 proz. Natronlauge und Aceton) wird. Ausbeute: 74 mg (75% d. Th.)

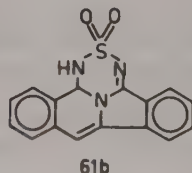
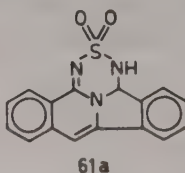
F. Zu einer aus 12 mg (1 Äqu.) Natrium in 25 ml absol. Methanol hergestellten Methyllatlösung werden 150 mg (1 Äqu.) **61** gegeben. Nach 2tägigem Rühren unter Rückfluß wird aufgearbeitet (siehe **D**): 130 mg (87% d. Th.) **24**.

G. Ansatz **F** unter Einleitung eines Luftstroms. Nach 6 h quantitative Umsetzung zu **24**.

Aus DMF gelbe Nadeln vom Schmp. $> 350\text{ }^\circ\text{C}$; Lit.⁵⁴⁾: Schmp. $> 350\text{ }^\circ\text{C}$.

3,3a-bzw.-1,12b-Dihydro-dibenzo[a,f][1,2,4,6]thiatriazino
[3,4,5-cd]indolizin-2,2-dioxid⁵⁴⁾ (**61a** oder **61b**)

A. Lösungen von 1.01 g
(44 mmol) Natrium und
3.84 g (40 mmol) Sulf-
amid (**1a**) in 40 ml absol.
Methanol werden ver-



einigt, der Suspension 1.34 g (10 mmol) **22** in 50 ml absol. Methanol zugesetzt. Nach 20stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen und abgesaugt. Waschen des Rückstands mit Wasser und 5 proz. Natronlauge liefert **24**.

Aus dem wäßr. Filtrat und der Waschflüssigkeit werden **23b** und **61 a** oder **b** durch Ansäuern gefällt. Der Rückstand wird mit 5 ml Eisessig gewaschen. Durch 15minütiges Erhitzen in Eisessig wird **23b** zerstört. Nach Zusatz von Aktivkohle und Filtration kristallisiert **61 a** oder **b** in blaßgelben Nadeln aus.

Ausbeute: 270 mg (17% d. Th.) **61a** oder **61b**

150 mg (10% d. Th.) **24**

B. Gleicher Reaktionsansatz wie **A** in insgesamt 200 ml absol.

Methanol. Ausbeute: 240 mg (15% d. Th.) **61a** oder **61b**

220 mg (14% d. Th.) **24**

C. Reaktionsansatz **A** im schwachen Stickstoff-Strom.

Ausbeute: 340 mg (22% d. Th.) **61a** oder **61b**

200 mg (13% d. Th.) **24**

Aus Eisessig blaßgelbe Kristalle vom Schmp. > 350 °C;

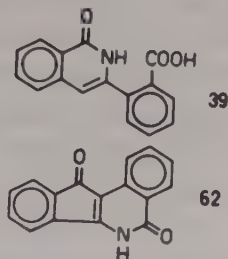
Lit.⁵⁴⁾: Schmp. > 350 °C.

Hydrolyse von 61a oder 61b

5,6-Dihydro-11H-indeno[1,2-c]isochinolin-5,11-dion⁷⁷⁾ (**62**)

2-(1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-benzoesäure^{68,73)} (**39**)

150 mg **61** werden in 25 ml 10 proz. Natron-lauge 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Aus der tief rot gefärbten Lösung fällt nach 1 h ein roter Niederschlag aus, der nach Abkühlung der Lösung abgesaugt wird. Der Rückstand, ein Salz, löst sich in Wasser und liefert nach Ansäuern (pH 2) **62**.



Aus Eisessig 35 mg (29% d. Th.) kleine orange-rote Kristalle vom Schmp. > 350 °C; Lit.⁷⁷⁾: Schmp. 375-376 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3200-2700 (NH), 1695 (C=O), 1655-1630 (Amid)

Lit.⁷⁷⁾: IR (Nujol): $\tilde{\nu}/\mu$ = 3.10-3.70, 5.88, 6.05

250-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ/ppm = 12.97 (s, 1H, NH, austauschbar), 8.37 (d, 1H, J = 8), 8.17 (d, 1H, J = 8), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.63-7.33 (m, 4H)

UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 226 (4.29), 245 (4.31), 259 (4.24, sh), 279 (4.40), 342 (3.63), 359 (3.58), 437 nm (2.84, breit)

Das alkalische Filtrat wird angesäuert und ausgeethert. **39** wird aus den vereinten Etherphasen mit 5 proz. Natriumbicarbonat-Lösung reextrahiert und nach Ansäuern als farbloser Niederschlag erhalten.

Aus Aceton/Petrolether 25 mg (20% d. Th.) farblose Nadeln, die sich ab 220 °C gelb färben und ab 280 °C zersetzen (entspr. Lit.⁶⁸⁾).

DISPROPORTIONIERUNG VON PHTHALALDEHYD (22)

2-Hydroxymethyl-benzoesäure^{71,79)} (63)

Eine Lösung von 0.46 g (20 mmol) Natrium in 50 ml absol. Methanol wird nach Zugabe von 1.34 g (10 mmol) **22** 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen und abgesaugt (Komplexes Gemisch, das nicht weiter aufgearbeitet werden konnte).

Das Filtrat wird wie bei **64** beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 100 mg (7% d. Th.) **63**; 70 mg (6% d. Th.) **64**

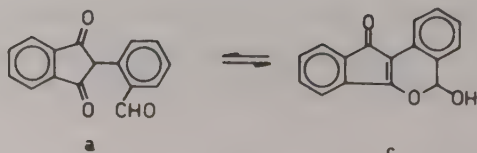
Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 124-125 °C; Lit.⁷¹⁾: Schmp. 123.5-124.5 (Benzol/Ether); Lit.⁷⁹⁾: Schmp. 120 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3400-2500 (OH), 1690-1660 (COOH), 1600, 1575, 1480

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.1-7.2 (m, 4H, arom.), 4.90 (s, 2H, CH₂), 5.5-3.5 (Mischpeak, OH und HDO)

2-(2-Formylphenyl)-indan-1,3-dion (64a) und

5-Hydroxy-5,11-dihydro-benz[d]indeno[1,2-b]pyran-11-on (64c)



In Anlehnung an Vorschriften von Dieckmann⁸⁰⁾ und Shapiro et al⁸¹⁾ werden zu einer Lösung von 0.38 g (16.5 mmol) Natrium in 100 ml absol. Methanol 2.22 g (16.5 mmol) Phthalid und 2.01 g Phthalaldehyd (**22**) gegeben. Nach 6.5stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die rote Lösung i. Vak. eingengt, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit 50 ml Ether extrahiert. Ansäuern der wäßr. Phase liefert das Produkt als öligen Rückstand, der mit Ether extrahiert wird. Zur Reinigung wird das Produkt mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung extrahiert und nach Ansäuern erneut ausgeethert.

Aus den vereinigten Etherfraktionen erhält man nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. einen öligen roten Rückstand, der mit 15 ml Chloroform angespült wird. Nach 20 h wird **63** abgesaugt; Einengen der Chloroformlösung i. Vak. liefert ein Öl, aus dem nach Zugabe von 15 ml Ether rote Kristalle ausfallen.

Aus Aceton/Petrolether 440 mg (12% d. Th.) rote Nadeln.

Schmelzverhalten: 140-145 °C Farbumschlag nach farblos,

193-196 °C Schmelzen unter Rotfärbung

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3250 (OH), 1670 (C=O), 1620, 1600, 1585, 1565

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 9.83 (s, 1H, CH=O), 8.15-7.25

(m; 8 arom. H Tautomer **64a**, 8 arom. H Tautomer **64c** und CHCl₃), 6.77 (bs, 1/5 H, OCHO von **64c**), 4.87 (s, 1H, H-2' von **64a**); **64a**:**64c** = 5:1

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.0-7.0 (m, arom. H und OCHO von **64c**), Signale sehr geringer Intensität bei 9.7 und 4.8 (CH=O und H-2' von **64a**), 6.5-4.5 (m, Mischpeak OH und HDO); nahezu vollständig Tautomer **64c**.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 204 (4.29), 218 (4.28), 270 (4.51), 280 (4.51), 306 (3.54), 318 (3.56), 334 (3.36), 435 nm (2.86, breites Max.)

MS (120 °C): m/z = 250 (66%, M⁺), 233 (5), 222 (93), 206 (8), 205 (6), 194 (56)

C₁₆H₁₀O₃

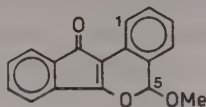
(250.3)

Ber. C 76.8 H 4.03

Gef. C 76.4 H 3.69

5-Methoxy-5,11-dihydro-benz[d]indeno[1,2-b]pyran-11-on (65)

50 mg **64** werden in 10 ml Methanol und 2 ml 6N-Salzsäure 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml warmen Wasser kristallisiert **65** in feinen orangefarbenen Nadeln aus.



Aus Methanol unter Zusatz einiger Tropfen 6N-Salzsäure 40 mg (76% d. Th.) **65** vom Schmp. 132-133 °C (Rotfärbung).

IR (KBr): $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1690 (C=O), 1620, 1610, 1600, 1585, 1570

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 8.2-8.0 (m, 1H, H-1), 7.6-7.2 (m, 8H, arom.H und CHCl_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 203 (4.39), 217 (4.31, sh), 270 (4.53), 279 (4.53), 308 (3.52), 318 (3.56), 334 (3.38), 435 nm (2.88, breit)

MS (100 °C): m/z = 264 (96%, M^+), 249 (5), 233 (100), 221 (8), 205 (13), 193 (8), 176 (32)

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$

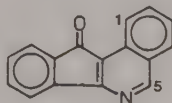
(264.3)

Ber. C 77.3 H 4.58

Gef. C 77.0 H 4.23

Indeno[1,2-c]isochinolin-11-on⁷⁷⁾ (66)

A. 50 mg **64** werden in einem Gemisch aus je 10 ml Methanol und 25 proz. Ammoniak unter Rückfluß erhitzt. Nach wenigen Minuten entsteht ein gelber Niederschlag, der nach 1 h abgesaugt und umkristallisiert wird. Ausbeute: 35 mg (76% d. Th.)



B. Lösungen von 19 mg (4 Äqu.) Natrium in 5 ml und 39 mg (2 Äqu.) Sulfamid(1a) in 10 ml absol. Methanol werden vereinigt und nach 10minütigem Rühren 50 mg (1 Äqu.) **64**, gelöst in 10 ml absol. Methanol, zugesetzt. Nach 2tägigem Erhitzen unter Rückfluß wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 15 ml Wasser auf-

genommen und mit Ether ausgeschüttelt. Aus der Etherphase 15 mg (32% d. Th.) **66**.

Aus Hexan gelbe Nadeln vom Schmp. 199-200 °C; Lit.⁷⁷⁾: Schmp. 199-200 °C (Hexan).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1710 (C=O), 1620, 1610, 1565, 1555

Lit.⁷⁷⁾: IR (Nujol): $\tilde{\nu}/\mu$ = 5.9, 6.19, 6.21, 6.42, 6.77

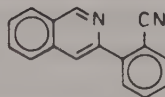
60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 9.22 (s, 1H, H-5), 8.73 (d, 1H, J = 9, H-1), 8.0-7.2 (m, 7 arom.H und CHCl₃)

MS (120 °C): m/z = 231 (100%, M⁺), 203 (47), 176 (16)

REAKTION VON PHTHALALDEHYD (22) MIT AMMONIAK

2-(3-Isochinolinyl)-benzonitril⁷²⁾ (**67**)

A. Lösungen von 77 mg (3.3 mmol) Natrium in 5 ml, 400 mg (3 mmol) **69** in 10 ml und 440 mg (3.3 mmol) **22** in 25 ml absol.



Methanol werden vereinigt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden nach Trocknen über Na₂SO₄ sc: Kieselgel, Chloroform/Aceton 95+5, Säulendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 25 cm, Tropfgeschwindigkeit 35 Tr./min; 180 mg (26% d. Th.) aus der 1. Fraktion.

B. Das bei der Darstellung von **69** aus 670 mg (5 mmol) **22** erhaltene Rohprodukt wird mit Lösungen von 110 mg (5 mmol) Natrium in 10 ml und 670 mg **22** in 30 ml absol. Methanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Weitere Aufarbeitung wie bei **A**.

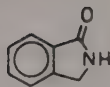
Ausbeute: 80 mg

Aus Hexan fast farblose Nadeln vom Schmp. 104-106 °C;

Lit.⁷²⁾: Schmp. 104-105 °C (Hexan).

1H-2,3-Dihydro-1-isoindolon⁹³⁾ (68)

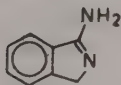
Lösungen von 230 mg (10 mmol) Natrium in 15 ml bzw. 1.34 g (10 mmol) **22** in 35 ml absol. Methanol werden vereinigt und in der Siedehitze Ammoniak eingeleitet. Nach 2.5 h wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Rohprodukt **68** abgesaugt. Zusätzliche Mengen an **68** erhält man nach Ansäuern des wäßr. Filtrats und Ausethern.



Aus Ligroin (Zusatz von Aktivkohle) 620 mg (47% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 149-150 °C; Lit.⁹³⁾: Schmp. 150 °C (H₂O).

1-Amino-3H-isoindol⁹⁰⁾ (69)

In eine Lösung von 2 g Phthalaldehyd (**22**) in 50 ml absol. Methanol wird 1 h Ammoniak eingeleitet, wobei die Temperatur der Lösung 25 °C nicht übersteigen darf. Nach Einengen i. Vak. erhält man einen teerigen Rückstand, in dem dc **22** nicht nachweisbar ist. Sublimation* bei 0.5 Torr**/105-110 °C ergibt ein Produkt, das nach erneuter Sublimation 95 mg (5% d. Th.) **69** als feine farblose Nadeln liefert.



Schmelzintervall: 103-108 °C; Lit.⁹⁰⁾: Schmp. 110-112 °C.

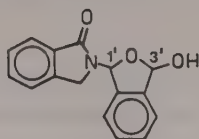
* Bei der Sublimation tritt teilweise Zersetzung ein.

** Der Druck wurde mit einem nicht geeichten Manometer gemessen.

UMSETZUNGEN VON PHTHALIMIDIN (68) MIT PHTHALALDEHYD (22)

2-(3-Hydroxy-1,3-dihydro-1-isobenzofuranyl)-1H-2,3-dihydro-1-isoindolon (72)

A. Aus **68** und **22** (20 mmol-Ansatz) entsprechend *AAV 6* nach 1 h. Die wäßr. Suspension wird solange mit 30 ml Ether geschüttelt, bis sich **72** kristallin in beiden Phasen abscheidet.



A = cis; B = trans

Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton (Zusatz von Aktivkohle)/Petrolether farblose Nadeln vom Schmelzintervall 143-148 °C. Ausbeute: 850 mg (16% d. Th.)

B. 10 mmol-Ansatz entsprechend *AAV 6* bei Raumtemperatur; nach 6 h 1.44 g (54% d. Th.).

IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3270 (OH), 1670 (C=O)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): Isomer A δ/ppm = 7.80 (d, 1H, J = 7.3, H-7), 7.70-7.36 (m, 7H, aromat.), 7.34 (d, 1H, J = 6.1, OH, austauschbar), 7.06 (s, 1H, H-1'), 6.36 (d, 1H, J = 6.1, H-3', s nach Austausch), 4.40 und 3.83 (AB, je 1H, J = 17.7, CH₂)

Isomer B δ/ppm = 7.80 (d, 1H, J = 7.3, H-7), 7.70-7.36 (m, 7H, aromat.), 7.26 (d, 1H, J = 2, H-1'), 7.04 (d, 1H, J ca. 8, OH, z.T. überlagert von H-1' Isomer A, austauschbar), 6.57 (dd, 1H, J = 8/2, H-3'; d nach Austausch, J = 2), 4.21 und 3.86 (AB, je 1H, J = 17.3, CH₂)

MS (150 °C): m/z = 267 (2%, M⁺), 249 (11), 221 (2), 193 (3), 165 (3), 134 (100)

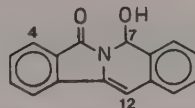
C₁₆H₁₃NO₃
(267.3)

Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2

Gef. C 71.8 H 4.64 N 5.2

7-Hydroxy-5,7-dihydro-iscindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (73a)

A. Aus **68** und **22** entsprechend *AAV 6* nach 2.5 h: Aufarbeitung wie bei **72** beschrieben; Ausbeute 1.1 g (44% d. Th.).



B. Aus **68** und **22** entsprechend *AAV 6* nach 20 h: Aufarbeitung wie bei **72** beschrieben; Ausbeute 1.2 g (48% d. Th.).

C. Lösungen von 9 mg Natrium in 5 ml bzw. 100 mg **72** in 20 ml absol. Methanol werden vereinigt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und 3mal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherfraktionen werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.
Ausbeute: 40 mg (37% d. Th.)

D. 30 mg **81b** werden mit 5 ml 2N-Natronlauge versetzt und sofort ausgeethert. Aus der Etherphase 10 mg (31% d. Th.) **73a**.

Aus Aceton/Petrolether blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 132-134 °C (Rekristallisation bei 138 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3390 (OH), 1685 (C=O), 1655

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 8.04 (d, 1H, J = 7.7, H-4), 7.85-7.35 (m, 7H, aromat.), 7.0 (s, 1H, H-12), 6.77 (d, 1H, J = 7.2, OH, austauschbar), 6.64 (d, 1H, J = 7.2, H-7, s nach Austausch)

250-MHz- ^1H -NMR (D_2SO_4): δ/ppm = 9.82 (s, 1H, H-7), 8.60 (d, 1H, J = 8.1, aromat.), 8.51 (s, 1H, H-12), 8.40-8.06 (m, 6H, aromat.), 7.88-7.82 (m, 1H, aromat.)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 230 (4.5), 277 (3.68), 297 (3.65, sh), 345 (3.89), 375 nm (3.66, sh)

UV (konz. H_2SO_4): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 231 (4.40), 236 (4.41), 270 (4.67), 272 (4.67), 280 (4.58, sh), 300 (4.17, sh), 344 (3.70, sh), 454 nm (3.48)

MS (65 °C): m/z = 249 (21%, M^+), 248 (13), 232 (100), 205 (36),
204 (32), 203 (16), 177 (15), 176 (18)

$C_{16}H_{11}NO_2$
(249.3)

Ber. C 77.1 H 4.45 N 5.6
Gef. C 76.9 H 4.12 N 5.8

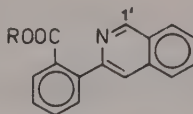
2-(3-Isochinoliny)-benzoesäure (74a)

A. Aus **68** und **22** entsprechend AAV 6

nach 80 h: Nach Ausschütteln mit
Ether (siehe **74b**) wird die wäbr.

Phase auf pH 6 eingestellt und
mit Ether ausgeschüttelt.

Ausbeute: 640 mg (25% d. Th.)



74	a	b	c
R	H	Me	Et

B. Lösungen von 10 mg Natrium in 5 ml bzw. 100 mg **73a** in 25 ml
absol. Methanol werden vereinigt und 3 h unter Rückfluß erhitzt.
Aufarbeitung wie bei **A** beschrieben. Ausbeute: 35 mg (35% d. Th.)

C. 100 mg **73a** werden in einem Gemisch aus 10 ml 10 proz. Natron-
lauge und 5 ml Methanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Ein-
engen i. Vak. auf 10 ml wird die alkalische Lösung auf pH 6
eingestellt und ausgeethert. Ausbeute: 53 mg (53% d. Th.)

D. 50 mg **73a** werden im Ölbad 30 min auf 150 °C erhitzt. Die
erstarrte Masse wird mit wenig Aceton aufgenommen und der farb-
lose Rückstand abgesaugt. Ausbeute: 21 mg (42% d. Th.)

E. Aus **81b** und Wasser; Aufarbeitung wie bei **A** beschrieben.
Ausbeute: 45% d. Th.

F. 100 mg **74b** werden in 15 ml 70 proz. Methanol mit einem
NaOH-Plättchen 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie
unter **C** beschrieben. Ausbeute: 52 mg (55% d. Th.)

Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln, die sich ab 190 °C
gelb färben und ab 200 °C zersetzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2750 (breit), 2420 (breit), 1900 (breit),
1710-1690 (COOH), 1625, 1595, 1580, 1570

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 12,6 (m, 1H, COOH, austauschbar), 9.32 (s, 1H, H-1'), 8.24-7.45 (m, 9H, aromat.)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 219 (4.64), 242 (4.48, sh), 282 (3.98) 325 nm (3.59)

MS (100 °C): m/z = 249 (2%, M^+), 232 (7), 205 (100), 204 (60), 177 (11), 176 (18)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

(249.3)

Ber. C 77.1 H 4.45 N 5.6

Gef. C 76.8 H 4.05 N 5.6

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäure-hydrochlorid (74a·HCl)

A. Aus **68** und **22** entsprechend AAV 6 nach 20 bzw. 80 h: Nach Ausschütteln mit Ether (siehe **74b**) wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit 6N-Salzsäure auf pH 1-2 eingestellt. Nach unmittelbarem Ausschütteln mit Ether kristallisiert **74a·HCl** aus der salzsauren Phase aus. Ausbeute: 20 h 200 mg (9% d. Th.), 80 h 1 g (44% d. Th.)

B. 10 mg **73a** werden in 1 ml 6N-Salzsäure durch Erhitzen gelöst. Die intensive gelbe Farbe verblaßt schnell und **74a·HCl** kristallisiert aus. Ausbeute: 11 mg (90% d. Th.)

C. Aus **74a** durch Erhitzen in 2N-Salzsäure.

D. Aus **81b** in 3N-Salzsäure bei Raumtemperatur (quantativ).

E. Aus **67** wie bei **B** beschrieben. Ausbeute: 90% d. Th.

Farblose Nadeln aus Wasser unter Zusatz einiger Tropfen 6N-Salzsäure, die sich ab 145 °C gelb färben und bei 198 °C zersetzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3420 (OH), 2600 (breit) und 2020 (NH^+), 1900, 1700 (COOH), 1640, 1610, 1585, 1570

60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 9.8 (s, 1H, H-1'), 8.6-7.7 (m, 9H, aromat.), 7.0 (breit, Mischpeak COOH, NH^+ und HDO, austauschbar)

62.5-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 164.9 (s, COOH), 147.1 (d), 145.1 (s), 138.5 (s), 135.9 (d), 134.5 (s), 132.3 (d),

132.1 (d), 131.5 (s), 131.0 (d), 130.6 (d), 130.0 (d, 2C)
127.6 (d), 126.5 (s), 123.8 (d)

UV (2N-HCl): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 230 (4.69), 276 (3.78), 340 \text{ nm} (3.76)$

FD-MS: $m/z = 249$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
(303.8)

Ber. C 63.3 H 4.64 N 4.6
Gef. C 63.3 H 4.36 N 4.5

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäure-hydrogensulfat (74a·H₂SO₄)

Farblose Nadeln, die sich ab 170 °C kontinuierlich von gelb nach rotbraun verfärben und sich ab 297 °C zersetzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3300\text{-}2500, 1720 (\text{COOH}), 1650, 1620, 1595, 1570$

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta/\text{ppm} = 9.75 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-1}'), 9.6 (\text{breit}, \text{Mischpeak COOH}, \overset{+}{\text{N}}\text{H}, \text{HSO}_4^- \text{ und HDO, austauschbar}), 8.45\text{-}7.50 (\text{m}, 9\text{H}, \text{aromat.})$

UV (2N-H₂SO₄): $\lambda_{\max}(\log \epsilon): 230 (4.73), 275 (3.78), 339 \text{ nm} (3.83)$

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$
(347.3)

Ber. C 55.3 H 3.77 N 4.0
Gef. C 55.0 H 3.50 N 4.0

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäuremethylester (74b)

A. Aus **68** und **22** entsprechend AAV 6 nach 80 h: Nach 3maligem Ausschütteln der wäßr. Suspension aus der Etherphase.
Ausbeute: 500 mg (17% d. Th.)

B. Ansatz wie bei **74a** unter B beschrieben. Aus der Etherphase 18 mg (17% d. Th.).

C. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung von 100 mg **73a** in 15 ml absol. Methanol. Sobald die Lösung farblos ist, wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und nach Zusatz einiger Tropfen verd. Natronlauge ausgeethert. Ausbeute: 50 mg (48% d. Th.)

D. 50 mg **81b** werden in 5 ml absol. Methanol gelöst. Aufarbeitung wie bei **C** beschrieben. Ausbeute: 30 mg (75% d. Th.)

E. 100 mg **81b** werden mit aus 10 mg Natrium hergestelltem Natriummethylat in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gerührt. Sobald die Lösung farblos ist, wird wie bei **C** beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 80 mg (82% d. Th.)

Aus Hexan farblose Nadeln vom Schmp. 59-60 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1720 (Ester), 1625, 1595, 1580, 1570

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 9.26 (s, 1H, H-1'), 8.1-7.4 (m, 9H, aromat.), 3.65 (s, 3H, OCH_3)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 220 (4.65), 283 (3.96), 324 nm (3.56)

MS (70 °C): m/z = 263 (20%, M^+), 248 (14), 232 (100), 205 (20), 204 (22)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

(263.3)

Ber. C 77.6 H 4.98 N 5.3

Gef. C 77.4 H 4.61 N 5.1

2-(3-Isochinolinyl)-benzoesäureethylester (74c)

A. Aus **73a** in absol. Ethanol/HCl wie bei **74b** unter **C** beschrieben. Ausbeute: 47 mg (42% d. Th.)

B. Analog **74b** Vorschrift **D.** Ausbeute: 27 mg (65% d. Th.)

C. Analog **74b** Vorschrift **E.** Ausbeute: 75 mg (73% d. Th.)

Aus Pentan farblose Nadeln vom Schmp. 46-48 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1720 (Ester), 1625, 1590, 1580, 1575

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 9.28 (s, 1H, H-1'), 8.1-7.3 (m, 9H, aromat.), 4.15 (q, 2H, J = 7, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.0 (t, 3H, J = 7, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 220 (4.61), 282 (3.90), 325 nm (3.52)

MS (35 °C): m/z = 277 (20%, M^+), 248 (11), 232 (100), 205 (26), 204 (18)

$C_{18}H_{15}NO_2$

(277.3)

Ber. C 78.0 H 5.45 N 5.1

Gef. C 77.7 H 5.16 N 5.0

2-(1-Oxo-1,3-dihydro-3-isobenzofuranyl)-1H-2,3-dihydro-1-isoindolon⁹⁶⁾ (76)

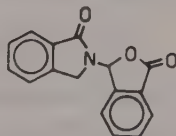
Eine Lösung von 50 mg **72** und 50 mg CrO_3

in 10 ml Pyridin wird 24 h bei Raum-

temperatur gerührt. Dann wird auf Eis

gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 21 mg (42% d.Th.)

Aus Eisessig (Zusatz von Aktivkohle) farblose Kristalle vom Schmp. 139-141 °C; Lit.⁹⁶⁾: Schmp. 141-141.5 °C (Eisessig).



Isoindolo[2,1-b]isochinolin-5,7-dion^{68,73)} (77)

Eine Lösung von 100 mg **73a** und 85 mg

m-Chlorperbenzoesäure in 40 ml Chloro-

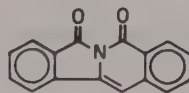
form wird 1.5 h bei Raumtemperatur

gerührt. Die Suspension wird mit 5proz.

Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die org. Phase i.

Vak. eingeengt.

Aus Acetanhydrid 72 mg (72% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 285 °C (Zers.); Lit.⁶⁸⁾: 285 °C (Zers.).



2-(1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolinyl)-benzoesäure⁶⁸⁾ (39)

0.665 g (5 mmol) Phthalimidin(**68**) und

0.825 g (5.5 mmol) Phthalaldehydsäure

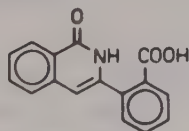
(**75**) in jeweils 20 ml absol. Methanol

und 0.115 g (5 mmol) Natrium in 10 ml

absol. Methanol werden nach Vereinigung 4 d unter Rückfluß er-

hitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in

Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Ether extrahiert. **39**

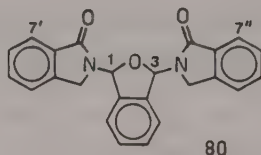


wird mit 5proz. Natriumbicarbonat-Lösung aus der Etherphase extrahiert und durch Ansäuern gefällt.

Aus Aceton/Petrolether 520 mg (39% d. Th.) farblose Nadeln, die sich ab 220 °C gelb färben und ab 280 °C unter Zers. schmelzen (entspr. Lit.⁶⁸⁾).

1,3-Bis(1-oxo-1H-2,3-dihydro-2-isoindolyl)-1,3-dihydro-isobenzofuran (80)

A. 100 mg **72** und 60 mg **68** werden mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Toluol 2.5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit 3 ml Aceton und 0.5proz.



Natronlauge gewaschen. Ausbeute: 59 mg (41% d. Th.)

B. Aus 660 mg (5 mmol) **68** und 335 mg (2.5 mmol) **22** in 70 ml Toluol wie unter A beschrieben. Ausbeute: 510 mg (57% d. Th.)

Aus Essigester/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 275-278 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 1690$ (C=O)

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 7.95\text{--}7.85$ (m, 2H, H-7' und H-7''),
7.60-7.35 (m, 12H, 10 arom.H sowie H-1 und H-3),
4.37 und 3.90 (AB, je 2H, J = 16.5, CH₂)

MS (200 °C): m/z = 382 (7%, M⁺), 250 (94), 249 (100), 221 (24),
193 (23), 165 (12)

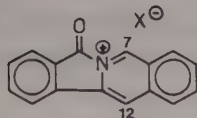
C₂₄H₁₆N₂O₃

(382.4)

Ber. C 75.4 H 4.74 N 7.3

Gef. C 75.0 H 4.41 N 7.2

DARSTELLUNG DER ACYLIMINIUMSALZE 81 b,c und d



81	b	c	d
X [⊖]	Cl [⊖]	Br [⊖]	ClO ₄ [⊖]

5-Oxo-5H-isochindolo[2,1-b]isochinolinium-chlorid (81b)

A. Zu einer Lösung von 500 mg (2 mmol) **73a** in 25 ml absol. Tetrahydrofuran werden 260 mg (2.2 mmol) Thionylchlorid gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit absol. Tetrahydrofuran gewaschen. Ausbeute: 440 mg (82% d. Th.)

B. Aus **74a** und Thionylchlorid wie unter **A** beschrieben. Ausbeute: 48% d. Th. eines mit **74a**·HCl verunreinigten Produkts
Schmelzverhalten: Zusammenballung und Verfärbung ab 125 °C, Zersetzung ab 210 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1840 (schwach) und 1815 (stark) und 1785 (schwach) (C=O), 1630, 1600, 1570

UV (konz. H₂SO₄): identisch mit **73a** in konz. H₂SO₄

5-Oxo-5H-isochindolo[2,1-b]isochinolinium-bromid (81c)

A. 6 Tropfen Thionylbromid werden zu einer Lösung von 100 mg **73a** in 10 ml trockenem Chloroform gegeben. Sofort bildet sich ein gelber Niederschlag, der nach 1 h abgesaugt und mit trockenem Chloroform gewaschen wird. Ausbeute: 95 mg (75% d. Th.)

B. Aus **74a** und Thionylbromid in Chloroform wie unter **A** beschrieben. Ausbeute: 53% d. Th.

Schmelzverhalten: Zusammenballung ab 140 °C, Rotfärbung 170 °C und Zersetzung bei 183-185 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1835 (schwach) und 1805 (stark) und 1780 (schwach), 1630, 1600, 1565

UV (konz. H₂SO₄): identisch mit **73a** in konz. H₂SO₄

5-Oxo-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-perchlorat (81d)

Aus 100 mg **73a** und 0.5 ml 70proz. Perchlorsäure in 10 ml absol. Tetrahydrofuran. Gelber Niederschlag, der nach 5 min. abgesaugt und mit absol. Tetrahydrofuran gewaschen wird.

Ausbeute: 30 mg (23% d. Th.)

Schmelzverhalten: Verfärbung ab 100 °C, Zusammenballung ab 270 °C, Zersetzung ab 300 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1835 (schwach) und 1805 (stark) und 1780 (schw.) (C=O), 1630, 1605, 1570, 1120-1050 und 620 (ClO_4)

60-MHz- ^1H -NMR (CD_3NO_2): δ/ppm = 10.0 (s, 1H, H-7), 8.71 (s, 1H, H-12, überlagert von dd bei 8.67), 8.67 (dd 1H, arom.) 8.42-7.80 (m, 7H, arom.)

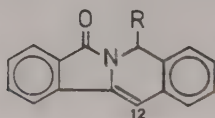
60-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 9.85 (s, 1H, H-7), 8.6- 7.3 (m, 9H)

UV (konz. H_2SO_4): wie **73a** in konz. H_2SO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$
(331.7)

Ber. C 57.9 H 3.04 N 4.2
Gef. C 57.5 H 2.65 N 4.0

UMSETZUNGEN VON 81b MIT NUCLEOPHILEN



73	R
d	$\text{NH-NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$
e	$\text{NH-SO}_2\text{-NH}_2$
f	$\text{NH-SO}_2\text{-N=CH-N(Me)}_2$
g	$\text{CH}_2\text{-C(=O)-Me}$

7-(2,4-Dinitrophenylhydrazino)-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (73d)

Eine Suspension von 200 mg **81b** und 300 mg (2 Äqu.) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird mit 5 ml

Ethanol gewaschen und der Rückstand abgesaugt. Er wird zweimal mit je 2 ml Ethanol ausgekocht und dann umkristallisiert. Ausbeute: 134 mg (42% d. Th.)

Aus Dioxan/Petrolether feine gelbe Nadelbüschel vom Schmp. 192-193 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3330 (NH), 1695 (C=O), 1645 (C=C), 1615, 1585

250-MHz- ^1H -NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 9.66 (s, 1H, Ar-NH-N, austauschbar), 8.68 (d, 1H, J = 2.6, H-3'), 7.98 (d, 1H, J = 7.5, aromat.), 7.89 (dd, 1H, J = 9.7/2.5, aromat.), 7.73-7.66 (m, 3H, aromat.), 7.55-7.38 (m, 5H, aromat.), 6.97 (s, 1H, H-12), 6.55 (d, 1H, J = 3.6, NCHN, s nach Austausch), 6.10 (d, 1H, J = 3.6, NCH-NH-N, austauschbar)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 210 (4.42), 223 (4.50), 232 (4.48), 249 (4.22), 263 (4.01, sh), 357 nm (4.40)

MS (260 °C): m/z = 429 (4%, M⁺), 247 (8), 232 (100), 206 (33), 205 (28), 204 (20), 177 (10), 176 (15)

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$	Ber. C 61.5	H 3.52	N 16.3
(429.4)	Gef. C 61.4	H 3.18	N 16.5

7-Sulfamoylamino-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (73e)

Eine Suspension von 200 mg **81b** und 175 mg (2 Äqu.) Natriumsulfamid²⁹⁾ in 10 ml absol. Tetrahydrofuran wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit Wasser und 5 ml Aceton gewaschen.

Ausbeute: 140 mg (57% d. Th.)

Aus Dioxan/Petrolether blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 178-179 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3330 und 3260 und 3180 (breit) (NH₂), 1670 (C=O), 1650 (C=C), 1350-1330 und 1165 oder 1140 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.17 (d, 1H, J = 8.2, CH-NH-S, austauschbar), 8.1-7.3 (m, 8H, arom.), 7.03 (s, 1H, H-12), 6.79 (d, 1H, J = 8.2, CH-NH-S, s nach Austausch), 6.45 (bs, 2H, NH₂, austauschbar)

UV (Methanol): λ_{max}(log ε) = 208 (4.21), 226 (4.31), 233 (4.32), 245 (3.91), 298 (3.70), 361 (4.15), 381 nm (3.92, sh)

MS (185 °C): m/z = 327 (1%, M⁺), 247 (7), 246 (11), 233 (38), 232 (84), 230 (100), 229 (91), 204 (14), 203 (13), 202 (13)

C₁₆H₁₃N₃O₃S
(327.4)

Ber. C 58.7 H 4.00 N 12.8
Gef. C 58.7 H 3.90 N 12.6

7-(2,2-Dioxo-5-methyl-2-thia-1,3,5-triaza-3-hexen-1-yl)-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (73f)

100 mg **73e** werden in 10 ml absol. Methanol suspendiert, mit 15 Tropfen DMF-dimethylacetal versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der blaßgelbe kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit 3 ml Aceton gewaschen. Ausbeute: 55 mg (95% d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 211-212 °C (Zers.).

IR (KBr): ν/cm⁻¹ = 3240 (NH), 1695 (C=O), 1655 (C=C), 1625-1610, 1340 oder 1310 und 1145 oder 1130 (SO₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.2-7.2 (m, 10H, CH=N, NH und 8 arom.H, nach Austausch Intens. 9H), 6.95 (s, 1H, H-12), 6.59 (d, 1H, J = 7.3, N-CH-NH, s nach Austausch), 2.95 und 2.55 (s, je 3H, NCH₃, von DMSO überlagert)

UV (Methanol): λ_{max}(log ε) = 223 (4.51), 228 (4.50), 233 (4.49), 245 (4.00, sh), 297 (3.74), 360 (4.12), 379 nm (3.92, sh)

MS (190 °C): m/z = 382 (1%, M⁺), 247 (9), 246 (16), 233 (38), 232 (100), 230 (25), 229 (14), 205 (11), 204 (20), 203 (16), 177 (11), 176 (13)

$C_{19}H_{18}N_4O_3S$
(382.4)

Ber. C 59.7 H 4.74 N 14.6
Gef. C 59.6 H 4.68 N 14.4

7-Acetonyl-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (73g)

200 mg **81b** werden in 15 ml Aceton (über P_4O_{10} getrocknet) 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. zur Trockne wird der Rückstand mit siedendem Hexan extrahiert: 95 mg (45% d.Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 109-111 °C; Rückstand: 30 mg **74a**·HCl.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1680-1710 (angespalten, beide C=O), 1650 (C=C)

250-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 7.87 (d, 1H, J = 7.4, arom.)
7.76 (d, 1H, J = 7.5, arom.), 7.65-7.49 (m, 2H, arom.)
7.37-7.20 (m, 4H, arom.), 6.53 (s, 1H, H-12), 6.02
(X-Teil des ABX-Systems, 1H, $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}|$ = 11.4, N-CH-CH₂)
3.10 und 2.95 (AB-Teil des ABX-Systems; 2H; J_{AB} = 15.9,
 J_{AX} = 7.4, J_{BX} = 4.0; CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 208 (4.19), 228 (4.30), 233 (4.32),
244 (3.95), 252 (3.93), 367 nm (4.14)

MS (100 °C): m/z = 289 (19%, M⁺), 246 (9), 233 (31), 232 (100)
205 (15), 204 (15), 177 (11), 176 (11)

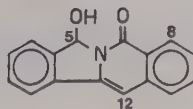
$C_{19}H_{15}NO_2$
(289.3)

Ber. C 78.9 H 5.23 N 4.8
Gef. C 78.7 H 4.98 N 4.7

EIN MIT 73a ISOMERES CARBINOLAMID

5-Hydroxy-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-7-on (93a)

In Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift von Speckamp *et al*¹²³⁾ werden zu einer Suspension von 1.25 g (5 mmol) **77**^{68,73)} in 40 ml eisgekühltem Ethanol 760 mg (20 mmol) Natriumborhydrid gegeben und



die Suspension nach Zugabe von 6 Tropfen 6N-Salzsäure 2 h unter Eiskühlung gerührt. Die farblose Suspension wird i. Vak. bei gelinder Wärme eingengt, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und die Lösung unter Eiskühlung auf pH 4-5 gestellt.

77 wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Ausbeute: 880 mg (70% d.Th.)

Aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 221-224 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3230 (OH), 1655 (C=O), 1615, 1595, 1585

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 8.27 (d, 1H, J = 7.9, H-8),
7.94 (d, 1H, J = 7, arom.), 7.78-7.50 (m, 6H, arom.),
7.30 (d, 1H, J = 7.4, OH, austauschbar), 7.26 (s, 1H, H-12),
6.82 (d, 1H, J = 7.4, H-5, s nach Austausch)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 208 (4.48), 229 (4.42), 302 (4.14),
315 (4.23), 338 (3.96), 355 nm (3.76)

MS (240 °C): m/z = 249 (75%, M^+), 248 (42), 232 (39), 221 (100),
204 (10), 203 (12)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

(249.3)

Ber. C 77.1 H 4.45 N 5.6

Gef: C 76.8 H 4.13 N 5.6

11-Hydroxy-11H-5,6-dihydro-indeno[1,2-c]isochinolin-5-on⁷⁷⁾ (**96**)

100 mg **93a** in 10 ml Ethanol werden mit

10 ml 10proz. Natronlauge versetzt und

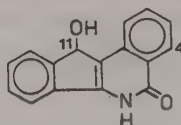
unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen

i. Vak. auf 10 ml wird die Lösung mit

Ether ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase

liefert nach Ansäuern **96** als blaßgelben Niederschlag.

Ausbeute: 48 mg (48% d. Th.)



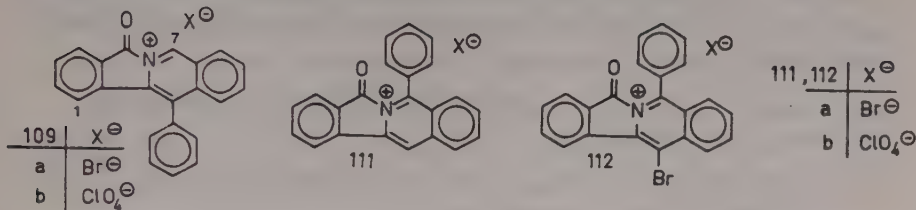
Aus Eisessig (Zusatz von Aktivkohle) feine blaßgelbe Kristalle vom Schmp. > 350 °C; Lit.⁷⁷⁾: Schmp. 364-365 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3410 (OH), 3200-2800 (NH), 1635 (C=O), 1610,
1595, 1585, 1540

Lit.⁷⁷⁾: IR (Nujol): $\tilde{\nu}/\mu$ = 2.92, 3.25-3.55, 6.10, 6.18,
6.23, 6.30, 6.41

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ/ppm = 12.3 (bs, 1H, NH, austauschb.),
8.25 (d, 1H, H-4), 8.00-7.33 (m, 7H, arom.), 5.79 (d, 1H,
J = 8.5, OH, austauschbar), 5.61 (d, 1H, J = 8.5, H-11,

5-Oxo-isoindolo[2,1-b]isochinoliniumbromide - in der Literatur
als Isochinolinylbenzoesäurebromide beschrieben



5-Oxo-12-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-bromid (109a)

A. Aus **99** mit Brom in Chloroform entsprechend Lit.¹²⁸⁾.

B. Zu einer Suspension von 30 mg des Natriumsalzes von **100** in 4 ml trockenem Chloroform werden 5 Tropfen Thionylbromid getropft. Der Natriumbromid-Niederschlag wird abfiltriert; aus dem Filtrat kristallisiert **109a** in orangefarbenen Nadeln, die mit trockenem Chloroform gewaschen werden. Ausbeute: 20 mg (60% d. Th.); Schmp. 202-204 °C (Zers); Lit.¹²⁸⁾: keine Angabe.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810 und 1800 (C=O), 1620, 1570

Lit.¹²⁸⁾: IR (Nujol): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810

250-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ/ppm = 10.1 (s, 1H, H-7), 8.77 (d, 1H, J = 7.9), 8.36-8.1 (m, 3H), 7.92-7.60 (m, 8H), 6.75 (m, 1H, H-1)

UV (konz. H₂SO₄): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 235 (4.35), 270 (4.56), 305 (4.09, sh), 350 (3.73, sh), 463 nm (3.48)

5-Oxo-12-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-perchlorat (109b)

A. Zu einer Lösung von 100 mg **109a** in 10 ml Nitromethan werden 70 mg Silberperchlorat, gelöst in 5 ml Nitromethan, getropft. Nach 5 min wird das Silberbromid abfiltriert und mit 5 ml Nitromethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Ether bis zur Trübung versetzt. Ausbeute: 55 mg (53% d. Th.)

B. Eine Suspension von 30 mg **113b** bzw. **113c** in 3ml Nitromethan wird mit 4 Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt. Die schwach getrübbte orangefarbene Lösung wird filtriert und wie bei **A** beschrieben behandelt. Ausbeute: 10 mg (28% d. Th.)

Aus Nitromethan/Ether (Raumtemperatur) orangerote Kristalle vom Schmp. 304-306 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810 und 1795 (C=O), 1615, 1600, 1565, 1140-1120 und 1040 und 620 (ClO₄)

60-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ/ppm = 10.03 (s, 1H, H-7), 8.72 (angesp. d, 1H, aromat.), 8.40-7.45 (m, 11H, aromat.), 6.70 (m, 1H, H-1)

UV (konz. H₂SO₄): identisch mit **109a** in konz. H₂SO₄

MS (260 °C): m/z = 323 (57%, M⁺+15), 309 (74%, M⁺+1), 308 (100%, M⁺), 290 (5), 289 (7), 281 (12), 280 (44), 279 (28), 278 (26)

C₂₂H₁₄ClNO₅
(407.8)

Ber. C 64.8 H 3.46 N 3.4
Gef. C 64.4 H 3.12 N 3.6

5-Oxo-7-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-bromid (111a)
und 12-Brom-5-oxo-7-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-
bromid (112a)

Durch Thermolyse von **101** entsprechend Lit.¹²⁸⁾. Orangefarbene Nadeln; Schmelzverhalten: ab 205 °C Zusammenballung und kontinuierlich zunehmende Braunfärbung, ab 250 °C Zersetzung; Lit.¹²⁸⁾: 210-260 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810 (bei 1785 angespalten) (C=O) 1640, 1605, 1560

5-Oxo-7-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-perchlorat (111b)
und 12-Brom-5-oxo-7-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-
perchlorat

Aus dem Gemisch **111a** und **112a** mit Silberperchlorat analog

109b Vorschrift **A**. Ausbeute: 40% d. Th.

Aus Nitromethan/Ether (Raumtemperatur) gelbes Pulver, das sich ab 260 °C zusammenballt und bei 272-274 °C zersetzt.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810 (bei 1785 angespalten) (C=O), 1635, 1600, 1550, 1050-1120 und 620 (ClO₄)

250-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ/ppm = 9.13 (angespaltenes d, J = ~8), 8.91 (s), 8.78 (angesp. d, J = ~8), 8.54-7.70 (m)

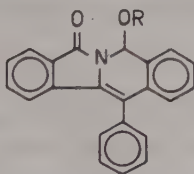
12-Brom-5-oxo-7-phenyl-5H-isoindolo[2,1-b]isochinolinium-bromid (112a)

Nach Lit.¹²⁸⁾ aus **108** mit Thionylbromid in trockenem Chloroform. Ausbeute: 30% d. Th. Rohprodukt (verunreinigt mit **108**·HBr); Schmelzverhalten: ab 210 °C Zusammenballung, 269-271 °C Zers.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1810 (bei 1830 und 1780 angespalten) (C=O), 1630, 1595, 1545

250-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ/ppm = 9.13 (d, 1H, J = 8.6), 8.78 (d, 1H, J = 8.6), 8.50 (m, 1H), 8.40-8.25 (m, Verunreinigung **108**·HBr), 8.20-7.65 (m)

REAKTIONEN VON 109a MIT NUCLEOPHILEN



113	R
b	Me
c	Et

7-Methoxy-12-phenyl-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (113b)

100 mg **109a** werden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran mit aus 10 mg Natrium hergestelltem Natriummethylat 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand

mit Wasser und 5 ml Methanol gewaschen. Nach Trocknen und Erhitzen in 3 ml absol. Methanol 47 mg (54% d. Th.) **113b**.

Blaßgelbes Pulver, Schmelzintervall: 155-158 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1705 (C=O), 1635 (C=C), 1610

60-MHz- ^1H -NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 7.86-7.10 (m, 11H), 6.93-6.83 (m, 1H, arom.), 6.65 (s, 1H, NCHO), 6.35-6.21 (m, 1H, arom.), 3.19 (s, 3H, OCH₃, nach D₂O-Austausch sichtbar)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 204 (4.48), 222 (4.38), 232 (4.35), 243 (4.06, sh), 298 (3.70), 311 (3.65), 362 (4.12), 381 nm (3.94, sh)

UV (konz. H₂SO₄): identisch mit **109a** in konz. H₂SO₄

MS (140 °C): m/z = 339 (6%, M⁺), 308 (100), 280, 279, 278, 277 (alle 6-8%)

C ₂₃ H ₁₇ NO ₂	Ber.	C 81.4	H 5.05	N 4.1
(339.4)	(Rohprodukt) Gef.	C 79.4	H 4.73	N 3.9

7-Ethoxy-12-phenyl-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (113c)

Aus **109a** und Natriumethylat in absol. Tetrahydrofuran analog zur Darstellung von **113b**. Ausbeute: 40 mg (46% d. Th.)

Blaßgelbes Pulver, Schmelzintervall: 179-182 °C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1710 (C=O), 1640 (C=C), 1610, 1600

60-MHz- ^1H -NMR (CDCl₃): δ/ppm = 7.88-7.72 (m, 1H, arom.), 7.55-6.85 (m, 11H, arom.), 6.66 (s, 1H, OCHN), 6.36-6.21 (m, 1H, arom.), 3.6 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 1.08 (t, 3H, J = 7, O-CH₂-CH₃)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 205 (4.45), 223 (4.35), 232 (4.33), 244 (4.02), 300 (3.69), 312 (3.65), 364 (4.16), 381 nm (3.92, sh)

UV (konz. H_2SO_4): identisch mit **109a** in konz. H_2SO_4

MS (130 °C): m/z = 353 (4%, M^+), 309 (29), 308 (100), 280, 279, 278, 277 (alle 6-9%)

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	Ber. C 81.6 H 5.42 N 4.0
(353.4)	(Rohprodukt) Gef. C 79.7 H 5.12 N 3.7

7-Acetyl-12-phenyl-5,7-dihydro-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5-on (114)

100 mg **109a** werden 1 d in 10 ml Aceton (über P_4O_{10} getrocknet) gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute: 40 mg (43% d. Th.)

Aus der Mutterlauge werden nach Einengen weitere 10 mg **114** erhalten.

Aus Aceton/Petrolether blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 227-229 °C.

114 schließt beim Kristallisieren Aceton ein, das i. Vak. bei Raumtemperatur nicht vollständig entfernt werden kann.

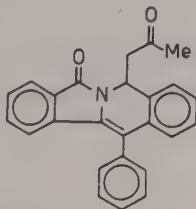
IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1680-1710 (angespalten, beide C=O), 1630 (C=C), 1610, 1595

250-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 7.85 (d, 1H, J = 7.5), 7.60-7.15 (m, 10H), 6.91 (d, 1H, J = 7.4), 6.35 (d, 1H, J = 7.8), 6.13 (X-Teil des ABX-Systems, 1H, $|J_{\text{AX}} + J_{\text{BX}}|$ = 11.2, N-CH-CH₂-), 3.18 und 3.00 (AB-Teil des ABX-Systems; 2H; J_{AB} = 15.7, J_{AX} = 7.1, J_{BX} = 4.1; -CH₂-), 2.10 (s, 3H, -CH₃)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 204 (4.48), 221 (4.33), 233 (4.33), 248 (4.03), 371 nm (4.15)

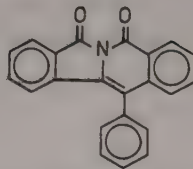
MS (140 °C): m/z = 365 (6%, M^+), 309 (36), 308 (100), 280, 279, 278, 277 (4-11%)

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	Ber. C 82.2 H 5.24 N 3.8
(365.4)	Gef. C 81.5 H 4.92 N 3.7



12-Phenyl-isoindolo[2,1-b]isochinolin-5,7-dion¹²⁸⁾ (110)

100 mg **109a** werden in einem Zweiphasen-system (20 ml Chloroform und 10 ml Wasser) 1 h intensiv gerührt. Die polare Phase wird abgetrennt und mit 15 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausbeute: 47 mg (57% d. Th.)



Aus Acetanhydrid gelbe Nadeln vom Schmp. > 350 °C; Lit.¹²⁸⁾: Schmp. > 320 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1760 und 1670 (Imid), 1630 (C=C), 1600
Lit.¹²⁸⁾: IR (Nujol): $\tilde{\nu}/\mu$ = 5.67, 5.96

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 8.43-8.27 (m, 1H), 7.96-7.39 (m, 10H), 7.10-6.94 (m, 1H), 6.31-6.16 (m, 1H)

UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 234 (4.55), 273 (4.02), 298 (3.83), 308 (3.89), 322 (3.83), 361 (3.65, sh), 378 (3.91), 398 nm (3.85)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 F.WÖHLER, Ann.Phys. (Leipzig) **12**, 253 (1828)
- 2 A.BURGER, Medicinal Chemistry, 3rd Edition, S. 72-78,
Wiley Interscience, New York 1970
- 3 H.TEUFEL, US-Pat. 2454262 (1960); C.A. **55**, 8446f (1961)
- 4 C.C.CHAPPELOW, Jr., Diss.Abstr.Int.B **29**, 129 (1968)
- 5 G.GARCIA-MUNOZ, R.MADRONERO, C.OCHOA, M.STUD und
W.PFLEIDERER, J.Heterocycl. Chem. **13**, 793 (1976)
- 6 C.OCHOA und M.STUD, J.Heterocycl.Chem. **15**, 221 (1978)
- 7 R.B.MEYER, Jr. und E.B.SKIBO, J.Med.Chem. **22**, 944 (1979)
- 8 H.HANSEN, K.-H.KÖNIG und W.ROHR, Justus Liebigs Ann.
Chem. **1979**, 950
- 9 H.A.ALBRECHT, J.F.BLOUNT, F.M.KONZELMANN und J.T.PLATI,
J.Org.Chem. **44**, 4191 (1979)
- 10 T.L.SU, B.BENNUA, H.VORBRÜGGEN und H.J.LINDNER,
Chem.Ber. **114**, 1269 (1981)
- 11 R.WEGLER, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Springer Berlin
 - a Band 2 (1970), S. 94f
 - b Band 5 (1976), S. 151, 492, 688f
- 12 l.c. 11a, S. 95
- 13 BASF AG (Erf. A.ZEIDLER, A.FISCHER, G.WEISS),
D.B.P. 1542838 (1966)
- 14 l.c. 11b, S. 327
- 15 G.HAMPRECHT, K.-H.KÖNIG und G.STUBENRAUCH, Angew.Chem. **93**,
151 (1981)
- 16 Sandoz-Wander, Inc. (Erf. J.H.GOGERTY und W.J.HOULIHAN),
US-Pat. 3608078 (1971); C.A. **75**, 133027j (1971)
- 17 L.C.IORO, E.A.RYAN, S.P.KERESTAN und J.H.GOGERTY,
Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. **200**, 255 (1972)

- 18 L.C.IORIO, E.A.RYAN und J.H.GOGERTY, Arch.Int.Pharmacodyn.
Ther. **206**, 282 (1973)
- 19 G.HECHT und H.HENECKA, Angew.Chem. **61**, 365 (1949)
- 20 J.HAGEN, Dtsch.Med.Wochenschr. **75**, 183 (1950)
- 21 P.SOBOTKA und J.SAFANDA, Act.Nerv.Super. **15**, 171 (1973)
- 22 N.G.BOWERY, D.A.BROWN und J.F.COLLINS, Br.J.Pharmacol.
53, 422 (1975)
- 23 A.DRAY, Neuropharmakology **14**, 703 (1975)
- 24 N.G.BOWERY und G.DRAY, Br.J.Pharmacol. **63**, 197 (1978)
- 25 M.K.TICKU, T.P.BURCH und W.DAVIS, Adv.Biochem.Psychopharma-
col. **29**, 411 (1981)
- 26 P.SUPAVILAI, A.MANNONEN, J.F. COLLINS und M.KORABATH,
Eur.J.Pharmacol. **81**, 687 (1982)
- 27 REGNAULT, Ann.Chim.Phys. **69**, 170 (1838)
- 28 RUFF, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **36**, 2900 (1903)
- 29 W.TRAUBE und E.REUBKE, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **56**, 1656 (1923)
- 30 TH.J.HANNIGAN und W.J.SPILLANE, J.Chem.Soc.Perkin Trans 2
1982, 851
- 31 Y.ITO, Nippon Kagaku Kaishi **1972**, 320; C.A. **76**, 107454x (1972)
- 32 A.M.PAQUIN, Angew.Chem.A **60**, 316 (1948)
- 33 S.D.McDERMOTT und W.J.SPILLANE, Synthesis **1983**, 192
- 34 R.OHME und E.SCHMITZ, Angew.Chem. **77**, 429 (1965)
- 35 R.OHME und H.PREUSCHHOF, Justus Liebigs Ann.Chem. **713**, 74 (1968)
- 36 J.W.TIMBERLAKE, M.L.HODGES und K.BETTERTON, Synthesis **1972**, 632
- 37 J.W.TIMBERLAKE und M.L.HODGES, J.Am.Chem.Soc. **95**, 634 (1973)
- 38 H.QUAST und F.KEES, Tetrahedron Lett. **1973**, 1655
- 39 J.W.TIMBERLAKE, M.L.HODGES und A.W.GARNER, Tetrahedron Lett.
1973, 3843
- 40 H.-H.CHANG und B.WEINSTEIN, J.Chem.Soc.Perkin Trans 1
1977, 1601

- 41 H.PETERSEN, Synthesis **1973**, 243
- 42 A.OUCHI und TH.MÖLLER, J.Org.Chem. **29**, 1865 (1964)
- 43 J.B.WRIGHT, J.Org.Chem. **29**, 1905 (1964)
- 44 J.-B.KANG, B.S.THYAGARAJAN, E.E.GILBERT und V.SIELE, Int.J.Sulfur Chem., A, **1**, 261 (1971)
- 45 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 404 (1977)
- 46 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 881 (1974)
- 47 M.KNOLLMÜLLER und K.R.REICH, Monatsh.Chem. **106**, 1095 (1975)
- 48 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 417 (1977)
- 49 P.GOYA und M.STUD, J.Heterocycl.Chem. **15**, 253 (1978)
- 50 J.DUSEMUND und P.R.BOCK, D.B.P. 2507879 (1976); C.A.**86**, P8622a (1977)
- 51 H.YAMAGUCHI und K.HATAKEYAMA, Hiroshima Daigaku Kogakubu Kenkyu Hokoku **22**, 27 (1973); C.A. **80**, 132955b (1974)
- 52 E.ZIEGLER und W.RÜF, Z.Naturforsch., Teil B **30**, 951 (1975)
- 53 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 600 (1977)
- 54 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 435 (1977)
- 55 W.RIED und H.BODEM, Chem.Ber. **89**, 708 (1956)
- 56 A.MALLOULI und J.LEPAGE, Synthesis **1980**, 689
- 57 F.DALLACKER, K.-W.GLOMBITZA und M.LIPP, Justus Liebigs Ann.Chem. **643**, 67 (1961)
- 58 CH.W.MYERS und J.W.DALY; Spektrum der Wissenschaft **April 1983**, 34
- 59 J.-C.C.CAI und C.R.HUTCHINSON, "Camptothecin" in A.BROSSI, Ed., The Alkaloids Vol. **21**, 101 (1983) und darin zitierte Literatur
- 60a R.H.CHARLIER, J.C.RICHARD und J.A.BAUTHIER, Arzneim.Forsch. **27**, 1445 (1977)
- b M.DECAMPS et al, Eur.J.Med.Chem. **18**, 339 (1983)

- 61 S.M.AL-MOUSAWI, R.J.S.GREEN und J.F.W.McOMIE, Bull.Soc. Chim.Belg. **88**, 883 (1979)
- 62 E.GHIGI und A.DRUSIANI, Atti Accad.Sci.Ist.Bologna, Cl.Sci.Fis. **11**, 14 (1957); C.A. **52**, 11818b (1958)
- 63 K.HAFNER, K.H.VÖPEL, G.PLOSS und C.KÖNIG, Justus Liebigs Ann.Chem. **661**, 52 (1963)
- 64 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 449 (1977)
- 65 A.V.KIRSANOV und Y.M.ZOLOTOV, Zh.Obshch.Khim. (J.Gen.Chem.) **22**, 185 (1952)
- 66 Höchst AG (Erf. R.GRAF), D.B.P. 947554 (1956); C.A. **51**, P4426d (1957)
- 67 G.WEISS und G.SCHULZE, Justus Liebigs Ann.Chem. **729**, 40 (1969)
- 68 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 846 (1977)
- 69 S.F.DYKE, "Bicyclic Compounds Containing a Pyridin Ring: Isoquinoline and its Derivatives" in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2nd Ed., Vol. IV Part F, S. 397, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New York 1976
- 70 A.PERJASSY, G.MELIKIAN und M.LACOVA, Acta Fac.Rerum Nat.Univ. Comenianae, Chim. **24**, 1 (1976)
- 71 R.D.REYNOLDS und R.J.CONBOY, J.Org.Chem. **30**, 2251 (1965)
- 72 D.DOMINH, M.H.STERN, D.D.GIANINI und L.W.KELTS, Tetrahedron **39**, 1673 (1983)
- 73 J.EPHRAIM, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **24**, 2820 (1891)
- 74 W.REEVE und H.MYERS, J.Am.Chem.Soc. **73**, 1371 (1951)
- 75 V.H.BELGAONKAR und R.N.USGONKAR, J.Chem.Soc.Perkin Trans 1 **1977**, 702
- 76 K.HAFNER, H.E.A.KRAMER, H.MUSSO, G.PLOSS und G.SCHULZ, Chem.Ber. **97**, 2066 (1964)
- 77 S.WAWZONEK, J.K.STOWELL und R.E.KARLL, J.Org.Chem. **31**, 1004 (1966)
- 78 J.THIELE und O.GÜNTHER, Justus Liebigs Ann.Chem. **347**, 106 (1906)
- 79 E.HJELT, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **25**, 2598 (1884)

- 80 W.DIECKMANN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **47**, 1435 (1914)
- 81 S.L.SHAPIRO, K.GEIGER und L.FRIEDMANN, J.Org.Chem. **25**, 1860 (1960)
- 82 P.R.JONES, Chem.Rev. **63**, 461 (1963)
- 83 R.E.VALTERS, Russ.Chem.Rev. **42**, 464 (1973)
- 84 R.E.VALTERS, Russ.Chem.Rev. **43**, 665 (1974)
- 85 L.THIELE und E.WINTER, Justus Liebigs Ann.Chem. **311**, 360 (1900)
- 86 L.SEEKLES, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas **43**, 93 (1924)
- 87 D.R.NORTON und C.K.MANN, Anal.Chem. **26**, 1180 (1954)
- 88 T.DoMINH, A.L.JOHNSON, J.E.JONES und P.P.SENISE, Jr., J.Org.Chem. **42**, 4217 (1977)
- 89 H.U.SIEVEKING und W.LÜTTKE, Angew.Chem. **81**, 431 (1969)
- 90 H.U.SIEVEKING und W.LÜTTKE, Justus Liebigs Ann.Chem. **1977**, 189
- 91 V.M.CHERKASOV und T.A.DASKEVSKAYA, Ukr.Khim.Zh. **36**, 77 (1970); C.A. **72**, 132684x (1970)
- 92 S.PETERSEN und E.TIETZE, Justus Liebigs Ann.Chem. **623**, 166 (1959)
- 93 C.GRÄBE, Justus Liebigs Ann.Chem. **247**, 288 (1888)
- 94 M.BARFIELD, R.J.SPEAR und S.STERNHELL, J.Am.Chem.Soc. **93**, 5322 (1971)
- 95 M.BARFIELD, R.J.SPEAR und S.STERNHELL, J.Am.Chem.Soc. **97**, 5160 (1975)
- 96 C.A.PANETTA und A.L.MILLER, J.Org.Chem. **43**, 2113 (1978)
- 97 L.J.BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 180, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966
- 98 l.c. 69, S. 396
- 99 DMS UV-Atlas organischer Verbindungen, Vol. IV; Butterworths London, Verlag Chemie Weinheim 1967

- 100 1.c. 97, S. 202
- 101 BASF AG, Franz. Pat. 2008756 (1970); C.A. **74**, 4692c (1971)
- 102 1.c. 69, S. 388
- 103 A.HANTZSCH, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **32**, 575 (1899)
- 104 A.HANTZSCH und M.KALB, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **32**, 3109 (1899)
- 105 D.BEKE, "Heterocyclic Pseudo Bases" in A.R.KATRITZKY und A.J.BOULTON, Eds., Adv.Heterocycl.Chem. **1**, 167 (1963)
- 106 V.SIMANEK und V.PREININGER, Heterocycles **6**, 475 (1977)
- 107 J.W.BUNTING, "Heterocyclic Pseudo Bases" in A.R.KATRITZKY und A.J.BOULTON, Eds., Adv.Heterocycl.Chem. **25**, 1, (1979)
- 108 J.GADAMER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **243**, 12 (1905)
- 109 J.GADAMER, J.Prakt.Chem. **84**, 817 (1911)
- 110 B.C.UFF, J.R.KERSHAW und S.R.CHHABRA, Tetrahedron Lett. **1969**, 1687
- 111 B.C.UFF, J.R.KERSHAW und S.R.CHHABRA, J.Chem.Soc.Perkin Trans 1 **1974**, 1146
- 112 A.N.KOST, S.J.SUMINOV und A.K.SHEINKMANN, "N-Acylpyridinium-salts" in H.BÖHME und H.G.VIEHE, Eds., Iminiumsals in Organic Chemistry, Adv.Org.Chem. **9** Part 2, 573 (1979)
- 113 CH.K.BRADSHER, "Quaternary Isoquinolinium Salts" in G.Grethe, Ed, Isoquinolines, Chem.Heterocycl.Comp. **38** Part 1, 381 (1981)
- 114 T.V.STUPNIKOVA, A.K.SHEINKMANN, L.A.RYBENKO und N.A.KLYUEV, Khim.Geterotsikl.Soedin. **1978**, 251; C.A. **88**, 190638b (1978)
- 115 T.V.STUPNIKOVA, Z.M.SKOROBOGATOVA, A.K.SHEINKMAN und V.A.GOLUBEV, Dopov.Akad.Nauk Ukr.RSR, Ser.B: **1978**, 144; C.A. **89**, 24105b (1978)
- 116 T.V.STUPNIKOVA, Z.M.SKOROBOGATOVA und A.K.SHEINKMAN, Khim.Geterotsikl.Soedin. **1979**, 946; C.A. **91**, 211362m (1979)

- 117 A.K.SHEINKMAN, V.I.ZHEREBCHENKO und A.K.TOKAREV,
Zh.Org.Khim. **16**, 1536 (1980); C.A. **94**, 14923f (1981)
- 118 H.D.BARTFELD und W.FLITSCH, Chem.Ber. **106**, 1423 (1973)
- 119 B.J.HUCKINGS und M.D.JOHNSON, J.Chem.Soc. **1964**, 5371
- 120 S.F.DYKE und R.G.KINSMAN, "Properties and Reactions of
Isoquinolines and Their Hydrogenated Derivatives" in
l.c. 113, S. 1
- 121 H.LECHER und J.HOFMANN, Chem. Ber. **55**, 915 (1952)
- 122 J.V.COONEY, J.Heterocycl.Chem. **20**, 823 (1983)
- 123 J.C.HUBERT, W.STEEGE, W.N.SPECKAMP und H.O.HUISMAN,
Synth.Comm. **1**, 103 (1971)
- 124 W.N.Speckamp, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas **100**, 345 (1981)
- 125 S.F.MASON, J.Chem.Soc. **1957**, 4874
- 126 H.TOMISAWA, K.SAITO, H.HONGO und R.FUJITA, Chem.Pharm.
Bull. **18**, 937 (1970)
- 127 A.MARSILI und V.SCARTONI, Tetrahedron Lett. **1968**, 2511
- 128 A.MARSILI und V.SCARTONI, Gazz.Chim.Ital. **104**, 165 (1974)
- 129 G.HABERMEHL, J.SCHUNCK und G.SCHADEN, Justus Liebigs
Ann.Chem. **742**, 138 (1970)
- 130 H.VOLKMANN, Handbuch der Infrarot-Spektroskopie, S. 218,
Verlag Chemie 1972
- 131 G.HABERMEHL und J.SCHUNCK, Justus Liebigs Ann.Chem. **750**,
128 (1971)
- 132 S.RUCHIRAWAT, S.SUNKUL, Y.THEBTARANONTH und N.THIRASASNA,
Tetrahedron Lett. **1977**, 2335

LEBENS LAUF

Geburtsdatum	19. April 1953
Geburtsort	Isenstedt/Westf.
Eltern	Paul Kröger Karoline Kröger, geb. Schnare
Schulbildung	Ostern 1959 bis Ostern 1963 Ernst-Moritz-Arndt-Schule, Espelkamp Ostern 1963 bis 20.6.1969 Birger-Forell-Realschule Espelkamp (Mittlere Reife) August 1972 bis Dezember 1972 Fachoberschule für Technik, Kl. 12 an der Kreisberufsschule Lübbecke Januar 1973 bis 24.6.75 Westfalen-Kolleg Bielefeld, Staatl. Inst. zur Erlangung der Hochschulreife (Reifeprüfung)
Lehre	1.8.1969 bis 13.6.1972, Fa. A.Kolbus, Rahden/Westf., Ausbildung zum Maschinen-schlosser (IHK Bielefeld)
Wehrdienst	Juli 1975 bis Oktober 1975, Grundausbil-dung bei der Bundeswehr
Pharmaziestudium	WS 1975/76 bis WS 1978/79 Freie Universi-tät Berlin 1979 Praktisches Jahr (6 Monate) in der Curtius-Apotheke, Berlin-Lichterfelde Pharmazeutische Prüfung am 16.6.1980 in Berlin
Beginn der vorlie-genden Dissertation	Oktober 1979 seit Oktober 1979 Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Teilzeitbeschäftigung) am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

